

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia
de la Ciencia



TESIS DOCTORAL

**Recurrencias, hemorragias y mortalidad relacionada durante
la anticoagulación y tras la suspensión del tratamiento en
pacientes mayores de 75 años con un primer episodio de
enfermedad tromboembólica venosa no provocada**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Amaia Iñurrieta Romero

Directores

**Manuel Monreal Bosch
José María Pedrajas Navas
Ángel Manuel Molino González**

Madrid 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA E
HISTORIA DE LA CIENCIA



**RECURRENCIAS, HEMORRAGIAS Y MORTALIDAD RELACIONADA
DURANTE LA ANTICOAGULACIÓN Y TRAS LA SUSPENSIÓN DEL
TRATAMIENTO EN PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS CON UN PRIMER
EPISODIO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA
NO PROVOCADA**

TESIS DOCTORAL

Autor:
Amaia Iñurrieta Romero

Directores:
Manuel Monreal Bosch
José María Pedrajas Navas
Ángel Manuel Molino González

Madrid, 2018

A mi padre, *in memoriam*

DEDICATORIAS

A mi familia, el mayor pilar de mi vida.

A mis padres, a los que debo todo, por su cariño, entrega y protección. Gracias a ellos soy lo que soy.

A mi padre, siempre conmigo, que me enseñó el valor de la familia y me inculcó el hábito de estudio. “Defenderé la casa de mi padre, contra los lobos, contra la sequía, contra la usura, contra la riqueza, contra la justicia [...]. Se perderá mi alma, se perderá mi prole, pero la casa de mi padre seguirá en pie”. (Gabriel Aresti, *Harri eta herri*, 1964).

A mi madre, mi mayor ejemplo. Por su fortaleza y su forma de hacernos entender la vida, “el mundo es de los valientes”.

A mis hermanos, Ainhoa y José María, por estar siempre cerca para ayudarme. A mi cuñada, Leo, por ser realmente un miembro más de la familia. A mis sobrinos, Sara, Ignacio y Carla, por la alegría que han traído a nuestras casas.

A Fran, por su amor y su apoyo incondicional. Parte de esta tesis es suya.

Al proyecto más importante de nuestra vida.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todos los que han hecho posible que esta tesis sea una realidad.

A Pedrajas, por tantas horas dedicadas, por su paciencia y sus consejos para que este trabajo llegase a buen puerto.

A Molino, por su lectura crítica, de la que siempre aprendo.

Al AM12 y a Molino-Pedrajas, Pedrajas-Molino, mis maestros y amigos, con los que aprendí a ser médico. Siempre daré gracias por mis años de residente con ellos y las largas tardes de “molinadas”, que con frecuencia añoro.

A Manel Monreal, por su colaboración y por todas las facilidades prestadas.

A todos los miembros del grupo RIETE, por permitirme compartir su trabajo.

A Elpidio Calvo, por darme la posibilidad de escribir esta tesis.

A Paloma Ortega, por su ayuda y su disponibilidad.



D. Manel Monreal Bosch, Catedrático de Medicina Interna de la Universidad Autónoma de Barcelona y Director de la Cátedra en Enfermedad Tromboembólica de la Universidad Católica de San Antonio (Murcia).

D. José María Pedrajas Navas, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

D. Ángel Manuel Molino González, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Informan:

Que la tesis doctoral presentada por Dña. Amaia Iñurrieta Romero con el título "RECURRENCIAS, HEMORRAGIAS Y MORTALIDAD RELACIONADA DURANTE LA ANTICOAGULACIÓN Y TRAS LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS CON UN PRIMER EPISODIO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA NO PROVOCADA" ha sido realizada bajo nuestra codirección, reuniendo a nuestro juicio condiciones técnicas sobresalientes que la hacen acreedora del título de doctora.

Y para que así conste, firmamos el presente en Madrid a veintiocho de mayo de dos mil dieciocho

D. Manuel Monreal Bosch D. José María Pedrajas Navas D. Ángel Manuel Molino González

ÍNDICE

RESUMEN	5
-------------------------------	---

ABREVIATURAS	13
------------------------------------	----

[INTRODUCCIÓN](#)

[1. Conceptos generales de la enfermedad tromboembólica venosa. Aproximación al problema.](#)

1.1 Definición.....	17
---------------------	----

1.2 Fisiopatología.....	17
-------------------------	----

1.3 Etiología y factores de riesgo. ETV provocada y no provocada.....	19
---	----

1.4 Epidemiología.....	20
------------------------	----

1.5 Mortalidad.....	24
---------------------	----

1.6 Complicaciones a largo plazo:

a) Síndrome postrombótico.....	27
--------------------------------	----

b) Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.....	28
--	----

c) Recidiva de la ETV.....	28
----------------------------	----

2. Historia natural de la enfermedad tromboembólica venosa	31
--	----

[3. Tratamiento a largo plazo de la enfermedad tromboembólica venosa.](#)

3.1 Introducción histórica.....	43
---------------------------------	----

3.2 Estudios que comparan diferentes duraciones e intensidades del tratamiento con antagonistas de la vitamina K.....	44
--	----

3.3 Recomendaciones actuales.....	53
-----------------------------------	----

4. Estratificación del riesgo de recurrencia.	
4.1 Variables simples:	
a) D-dímeros.....	55
b) Trombosis venosa residual.....	60
c) D-dímeros y trombosis venosa residual.....	62
d) Sexo.....	64
e) Sexo y d-dímeros.....	65
f) Localización de la trombosis.....	66
g) Síndrome postrombótico.....	66
h) Trombofilia.....	66
i) Otros factores.....	67
j) Otros parámetros de laboratorio.....	68
4.2 Reglas de decisión clínica.....	69
5. Estratificación del riesgo de hemorragia.	77
6. Justificación del estudio.	85
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	87
MATERIAL Y METODOS	
1. Diseño del estudio	93
2. Registro RIETE.	
2.1 Fuente de datos.....	93
2.2 Criterios de inclusión y de exclusión en el registro.....	94
2.3 Recogida de datos.....	94
2.4 Variables del registro.....	95
2.5 Definiciones clínicas.....	95

2.6 Tratamiento y seguimiento.....	96
2.7 Soporte del registro.....	96
3. Criterios de inclusión y de exclusión en el estudio.....	97
4. Variables dependientes.....	97
5. Variables independientes.....	98
6. Análisis estadístico.....	98
 RESULTADOS	
1. Características de la muestra.....	103
2. Seguimiento durante la anticoagulación (después de los tres meses iniciales).....	108
3. Seguimiento tras la suspensión de la anticoagulación.....	112
4. Análisis multivariante.....	114
DISCUSIÓN.....	115
CONCLUSIONES.....	135
BIBLIOGRAFÍA.....	139
 TABLAS Y FIGURAS	
1. Tabla 1. Factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa.....	163
2. Tabla 2. Estudios que comparan diferentes duraciones de tratamiento con antagonistas de la vitamina K.....	164
3. Tabla 3. Estudios que comparan diferentes intensidades de tratamiento con antagonistas de la vitamina K.....	167
4. Tabla 4. Metaanálisis de estudios que comparan diferentes duraciones de tratamiento con antagonistas de la vitamina K.....	168
5. Tabla 5. Modelos de predicción de recurrencia de la ETV.....	171

<u>6.</u> Tabla 6. Escalas de predicción de riesgo de hemorragia centradas en ETV.....	172
<u>7.</u> Tabla 7. Escalas de predicción de riesgo de hemorragia no centradas en ETV.....	175
<u>9.</u> Figura 1. Incidencia de recurrencia y hemorragia grave en un hipotético paciente de 60 años.....	177
<u>10.</u> Figura 2. Periodos de la anticoagulación.....	178
<u>11.</u> Figura 3. Modelo de predicción de recurrencia de VIENA.....	179
<u>12.</u> Figura 4. Actualización del modelo de predicción de recurrencia de VIENA.....	180
<u>13.</u> Figura 5. Nomograma de DAMOVES.....	182

[ANEXOS](#)

<u>Anexo 1.</u> Variables recogidas en el registro RIETE.....	185
---	-----

RESUMEN

“RECURRENCIAS, HEMORRAGIAS Y MORTALIDAD RELACIONADA DURANTE LA ANTICOAGULACIÓN Y TRAS LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS CON UN PRIMER EPISODIO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA NO PROVOCADA”

INTRODUCCIÓN: Las guías actuales recomiendan mantener la anticoagulación al menos 3 meses en pacientes con un primer episodio de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) no provocada. En los pacientes con riesgo bajo o moderado de hemorragia, sugieren realizar tratamiento extendido (sin fecha de fin programada). Si el riesgo de hemorragia es alto, recomiendan tres meses de anticoagulación antes que tratamientos extendidos.

OBJETIVOS: 1. Conocer la frecuencia de recidivas y de hemorragias graves durante la anticoagulación, después de los tres meses iniciales de tratamiento, en pacientes del registro RIETE mayores de 75 años con un primer episodio de ETV no provocada.

2. Conocer la mortalidad producida por las recidivas y por las hemorragias graves durante la anticoagulación, después de los tres meses iniciales de tratamiento, en pacientes del registro RIETE mayores de 75 años con un primer episodio de ETV no provocada.

3. Conocer la frecuencia de recidivas y de hemorragias graves tras la suspensión de la anticoagulación en pacientes del registro RIETE mayores de 75 años con un primer episodio de ETV no provocada.

4. Conocer la mortalidad producida por las recidivas y por las hemorragias graves tras la suspensión de la anticoagulación en pacientes del registro RIETE mayores de 75 años con un primer episodio de ETV no provocada.

5. Identificar los factores predictores de hemorragia grave durante la anticoagulación después de los tres meses iniciales y de recidiva tras la suspensión del tratamiento en pacientes del registro RIETE mayores de 75 años con un primer episodio de ETV no provocada.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se ha realizado un estudio observacional, de cohortes, retrospectivo, multicéntrico. Para ello, se incluyeron todos los pacientes del Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) mayores de 75 años con un primer episodio de ETV no provocada (embolia de pulmón y/o trombosis venosa profunda proximal) que continuaban anticoagulados después de los tres meses iniciales de

tratamiento, en el periodo comprendido entre marzo de 2001 y septiembre de 2016, ambos incluidos.

RESULTADOS: Con fecha septiembre de 2016, se encontraban incluidos en el registro RIETE 7133 pacientes con estas características. Durante el tratamiento anticoagulante, después de los tres meses iniciales (mediana 110 días), se registró una tasa de hemorragia grave de 2.03 eventos por 100 pacientes-año (IC 95 %, 1.63-2.49), una tasa de embolia de pulmón recurrente de 0.83 eventos por 100 pacientes-año (IC 95 %, 0.59-1.14) y de trombosis venosa profunda recurrente de 0.85 eventos por 100 pacientes-año (IC 95 %, 0.60-1.16). La tasa de hemorragia fatal fue de 0.37 eventos por 100 pacientes-año (IC 95 %, 0.22-0.59) y la de embolia de pulmón recurrente fatal fue de 0.02 eventos por 100 pacientes-año (IC 95 %, 0.00-0.12).

Tras la suspensión de la anticoagulación (mediana 186 días, 2263 pacientes), la tasa de recurrencia de la ETV fue de 15 eventos por 100 pacientes-año (IC 95 %, 13.4-16.7), registrándose una tasa de embolia de pulmón recurrente de 9.31 eventos por 100 pacientes-año (IC 95 %%, 8.08-10.7) y de trombosis venosa profunda recurrente de 5.53 eventos por 100 pacientes-año (IC 95 %, 4.60-6.60). La tasa de hemorragia grave fue de 0.84 eventos por 100 pacientes-año (IC 95 %, 0.51-1.30). La tasa de embolia de pulmón recurrente fatal fue de 0.33 eventos por 100 pacientes año (IC 95 %, 0.14-0.64) y la hemorragia fatal fue de 0.37 eventos por 100 pacientes-año (IC 95 %, 0.17-0.71).

En el análisis multivariante, los factores que se asociaron de forma independiente a un mayor riesgo de sufrir una hemorragia grave durante la anticoagulación, después de los tres primeros meses, fueron la anemia en el momento del diagnóstico del evento inicial (HR 2.09; IC 95, 1.36-3.23) y la hemorragia grave en los tres primeros meses de tratamiento (HR 3.82; IC 95 %, 1.20-12.2). Tras la suspensión de la anticoagulación, el único factor que se asoció de forma independiente a la presentación como embolia de pulmón en la recurrencia, fue la presentación inicial como embolia de pulmón (HR 4.13; IC 95 %, 2.78-6.13).

CONCLUSIONES: Durante la anticoagulación, después de los tres meses iniciales de tratamiento, las tasas de hemorragia grave y mortalidad

relacionada fueron superiores a la tasa de embolia de pulmón recurrente y mortalidad relacionada.

Tras la suspensión de la antioagulación, la tasa de embolia de pulmón recurrente fue superior a la tasa de hemorragia grave y la tasa de embolia de pulmón recurrente fatal fue similar a la tasa de hemorragia fatal.

La presencia de anemia en el momento del diagnóstico del evento inicial y la hemorragia grave en los tres primeros meses de tratamiento se relacionaron de forma independiente con el riesgo de hemorragia grave durante la anticoagulación. La presentación inicial como embolia de pulmón fue el único factor independiente predictor de recurrencia en forma de embolia de pulmón tras la suspensión de la anticoagulación.

“RECURRENCES, BLEEDING EVENTS AND RELATED MORTALITY DURING ANTICOAGULATION AND AFTER DISCONTINUING TREATMENT IN PATIENTS AGED >75 YEARS WITH A FIRST EPISODE OF UNPROVOKED VENOUS THROMBOEMBOLISM”

INTRODUCTION: Current guidelines recommend in patients with a first episode of unprovoked venous thromboembolism treatment with anticoagulation at least for 3 months. In patients with a low or moderate bleeding risk, suggest extended anticoagulant therapy (no scheduled stop date). In high bleeding risk patients recommend 3 months of anticoagulant therapy over extended treatment.

OBJECTIVES: 1. To know the frequency of recurrences and major bleeding during anticoagulant therapy beyond the third month in patients of the RIETE registry aged >75 years with a first episode of unprovoked venous thromboembolic disease.

2. To know recurrence related mortality and major bleeding related mortality during anticoagulant therapy beyond the third month in patients of the RIETE registry aged >75 years with a first episode of unprovoked venous thromboembolic disease.

3. To know the frequency of recurrences and major bleeding after discontinuing anticoagulant therapy in patients in patients of the RIETE registry aged >75 years with a first episode of unprovoked venous thromboembolic disease.

4. To know recurrence related mortality and major bleeding related mortality after discontinuing anticoagulant therapy in patients in patients of the RIETE registry aged >75 years with a first episode of unprovoked venous thromboembolic disease.

5. To identify prediction factors of major bleeding during anticoagulant therapy and of recurrence after discontinuing it in patients in patients of the RIETE registry aged >75 years with a first episode of unprovoked venous thromboembolic disease.

METHODS: It was realized a cohort study, observational, retrospective, multicentric. We included patients from the RIETE (Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica) registry aged >75 years with a first episode of unprovoked venous thromboembolic disease (pulmonary

embolism and/or proximal deep vein thrombosis) who were receiving anticoagulant therapy beyond the third month between March 2001 and September 2016, both included.

RESULTS: As of September 2016, 7133 patients were recruited. During the course of anticoagulation beyond the third month (median 110 days), the rate of major bleeding was 2.03 events per 100 patients-year (IC 95 %, 1.63-2.49), the rate of pulmonary embolism recurrences was 0.83 events per 100 patients-year (IC 95 %, 0.59-1.14) and the rate of deep vein thrombosis recurrences was 0.85 events per 100 patient-years (IC 95 %, 0.60-1.16). The rate of fatal bleeding was 0.37 events per 100 patients-year (IC 95 %, 0.22-0.59) and the rate of fatal pulmonary embolism was 0.02 events per 100 patients-year (IC 95 %, 0.00-0.12).

After discontinuing anticoagulant therapy (median 186 days, 2263 patients) the rate of VTE recurrences was 15 events per 100 patients-year (IC 95 %, 13.4-16.7), with a rate of pulmonary embolism recurrences of 9.31 events per 100 patients-year (IC 95 %, 8.08-10.7) and a rate of deep vein thrombosis recurrences of 5.53 events per 100 patients-year (IC 95 %, 4.60-6.60). The rate of major bleeding was 0.84 events per 100 patients-year (IC 95 %, 0.51-1.30). The rate of pulmonary embolism related mortality was 0.33 events per 100 patients-year (IC 95 %, 0.14-0.64) and the rate of bleeding related mortality was 0.37 events per 100 patients-year (IC 0.17-0.71).

On multivariable analysis, anemia at baseline (HR 2.09; 95%CI, 1.36-3.23) and major bleeding within the first 3 months (HR 3.82; 95%CI, 1.20-12.2) were independently associated with an increased risk for major bleeding during therapy, while initial presentation as pulmonary embolism (HR 4.13; 95%CI, 2.78-6.13) was associated with an increased risk for pulmonary embolism recurrences after discontinuing anticoagulation.

CONCLUSIONS: During the course of anticoagulation beyond the third month the rate of major bleeding and related mortality was higher than the rate of pulmonary embolism recurrences and related mortality.

After discontinuing anticoagulant therapy, the rate of pulmonary embolism recurrences was higher than the rate of major bleeding, and the rate of

pulmonary embolism recurrences related mortality was similar to the rate of bleeding related mortality.

On multivariant analysis, anemia at baseline and major bleeding within the first 3 months were independently associated with an increased risk for major bleeding during therapy, while initial presentation as pulmonary embolism was associated with an increased risk for pulmonary embolism recurrences after discontinuing anticoagulation.

ABREVIATURAS

ACCP *American College of Chest Physicians*

ACODs Anticoagulantes de acción directa

AINE Antinflamatorios no esteroideos

AngioTC Angiografía por tomografía computerizada

AVK Antivitamina K

BNP Péptido natriurético cerebral

CMBD Conjunto Mínimo Básico de Datos

DS Desviación estándar

EP Embolia de pulmón

ETV Enfermedad tromboembólica venosa

GGT Gammaglutamiltranspetidasa

GOT Transaminasa glutámico oxalacética

GPT Transaminasa glutámico pirúvica

HB Hemoglobina

HBPM Heparina de bajo peso molecular

HPTEC Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

HR Hazard ratio

IC 95 % Intervalo de confianza del 95 %

INR International Normalized Ratio

OR Odds ratio

NT-proBNP Propéptido natriurético cerebral N-terminal

RMN Resonancia Magnética Nuclear

RIETE Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica

RIQ Rango intercuartílico

TTPA Tiempo de tromboplastina parcial activada

TVP Trombosis venosa profunda

TVS Trombosis venosa superficial

INTRODUCCIÓN

1. CONCEPTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (ETV). APROXIMACIÓN AL PROBLEMA

1.1 Definición

El término ETV engloba dos entidades clínicas íntimamente relacionadas: la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia de pulmón (EP).

La EP consiste en el enclavamiento en las arterias pulmonares de un trombo desprendido (émbolo) desde alguna parte del territorio venoso. Aunque el origen del émbolo puede ser una trombosis venosa de localización diversa (extremidades superiores, venas prostáticas, uterinas, renales y cavidades derechas), en la mayoría de los casos (90-95 %) se trata de una trombosis venosa profunda de extremidades inferiores, a menudo asintomática (1).

Aproximadamente un tercio de los pacientes con ETV sintomática presenta una EP, mientras que los dos tercios restantes presentan una TVP aislada (2).

La TVP puede ser proximal cuando se trata de una TVP en el hueco poplíteo o proximal al mismo o distal cuando se localiza distal al hueco poplíteo. La trombosis venosa superficial es aquella que se da en las venas que se encuentran entre la piel y la aponeurosis.

La ETV es una enfermedad con alta morbi-mortalidad y grandes costes económicos. La naturaleza crónica de la ETV, sus complicaciones (síndrome posttrombótico, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica) y sus recurrencias precisan considerables recursos sanitarios para su manejo (3).

La importancia social y sanitaria de la ETV y, en consecuencia, la necesidad de dotar de los recursos asistenciales suficientes, se deriva de ser una enfermedad frecuente y en aumento, de ser una enfermedad grave y, finalmente, de ser costosa en términos económicos y humanos (4).

1.2 Fisiopatología

La fisiopatología de la ETV fue descrita hace dos siglos por el patólogo alemán Virchow, que definió la estasis venosa, la hipercoagulabilidad y el daño endotelial como los principales determinantes de la trombosis venosa (la denominada triada de Virchow) (5).

Se considera trombosis a la coagulación intravascular que reduce la luz vascular o la obtura con detención de la circulación, pudiendo causar isquemia o infarto de órganos. Tradicionalmente, la trombosis arterial y la trombosis venosa se han considerado dos entidades distintas. El trombo arterial, formado principalmente por plaquetas (trombo blanco), tiende a formarse en sitios de rotura de la placa aterosclerótica donde la tensión tangencial es elevada. El trombo venoso, compuesto principalmente por hematíes y fibrina (trombo rojo), tiende a ocurrir en puntos donde el flujo sanguíneo es lento (6).

Este concepto tradicional, en el que se separaban los factores de riesgo y la fisiopatología del tromboembolismo venoso y de la enfermedad arterial coronaria está siendo reconsiderado (7). La ETV y la aterotrombosis comparten factores de riesgo y una fisiopatología común que incluye inflamación, hipercoagulabilidad y daño endotelial (8).

Los factores de riesgo cardiovascular establecidos incluyendo obesidad, hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus, síndrome metabólico y consumo de tabaco también aumentan el riesgo de ETV. El tratamiento hormonal sustitutivo postmenopáusico y los anticonceptivos aumentan el riesgo de aterotrombosis y de ETV (8).

Además de tener factores de riesgo en común, la ETV y la aterotrombosis comparten un mecanismo fisiopatológico. La inflamación, la hipercoagulabilidad sistémica y local y el daño endotelial juegan un papel en la fisiopatología de la aterotrombosis y de la ETV (8).

El papel de la inflamación en la patogenia de la ETV se ha sospechado desde hace tiempo, tras observar un aumento de la frecuencia de ETV en pacientes con enfermedades inflamatorias como la enfermedad inflamatoria intestinal o las vasculitis sistémicas. Las elevaciones en la proteína C reactiva, un marcador de inflamación sistémica, se han relacionado con un aumento del riesgo de ETV (8).

La importancia de la hipercoagulabilidad en la ETV ha sido bien establecida. El daño endotelial también forma parte de la fisiopatología de la ETV. Así, la lesión traumática de una extremidad puede resultar en una TVP debido a la combinación de daño endotelial e inmovilidad (8).

Este nuevo abordaje considera la ETV dentro de un síndrome pancardiovascular que incluye la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad periférica arterial y la enfermedad cerebrovascular. Los factores de riesgo compartidos explican el aumento de riesgo de ETV en pacientes con aterotrombosis y la mayor frecuencia de infarto de miocardio e ictus en los pacientes con TVP o EP (8).

1.3 Etiología y factores de riesgo. ETV provocada y no provocada

Los factores de riesgo para desarrollar la ETV están relacionados con uno o más de los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad: estasis, lesión endotelial e hipercoagulabilidad (1).

En el Consenso Nacional sobre el diagnóstico, estratificación del riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar (1) publicado en el 2013, estos factores de riesgo se clasifican en mayores o menores en función de que su riesgo protrombótico sea alto o moderado-bajo, respectivamente (tabla 1). Cuando la ETV se asocia a factores de riesgo desencadenantes se califica como provocada o secundaria. Cuando no concurren factores desencadenantes se denomina no provocada, espontánea o idiopática.

Veremos sin embargo como la propia definición de ETV no provocada varía de uno a otro de los estudios que posteriormente desarrollaremos.

La definición de factor de riesgo temporal difiere entre los distintos trabajos, pero en todos ellos se incluye la cirugía reciente, la escayola o inmovilización del miembro inferior, el cáncer y el reposo en cama. La duración del reposo en cama también varía, considerándose factor de riesgo el reposo de tres o mayor de tres más días en unos estudios (9–13), en otros el reposo de más de una semana (14–16), no quedando establecida la duración del mismo en otros casos (17).

No todos los trabajos centrados en ETV no provocada excluyen de la definición a aquella ETV que se presenta estando en tratamiento hormonal o en el embarazo. Por tanto, algunos incluirán a pacientes con ETV desarrollada en el contexto del tratamiento hormonal (9–13,18) o en el embarazo (9,10,18).

Cabe destacar que pacientes con factores de riesgo permanentes como la insuficiencia venosa crónica o la obesidad no se encuentran excluidos de la

mayoría de los estudios centrados en ETV no provocada (9–16,18). Otros factores de riesgo temporales como los viajes en avión de más de 6-8 horas tampoco se encuentran registrados en la mayoría de ellos (9–16,18).

En la mayoría de los estudios los factores de riesgo de trombosis temporales (trauma (9–14,18), cirugía (9–14,18), inmovilización (9–13), embarazo (11,16)) se tienen en consideración si han tenido lugar en los tres meses previos al evento trombótico. En otros no se hace referencia al periodo de tiempo durante el cual se consideran factores de riesgo (15,17).

Con respecto a la presencia de trombofilia también se encuentran discrepancias entre los distintos trabajos. Algunos definen la ETV no provocada como la que tiene lugar en ausencia de trombofilia (9,12,13,17). Otros si incluyen a pacientes con trombofilia (10,11,15,16,18).

En la mayoría de los estudios de ETV no provocada los pacientes tenían un primer evento trombótico. Sin embargo, en alguno se incluyeron también pacientes con un evento trombótico previo (9,18).

Vemos, por tanto, como la definición de ETV no provocada no es homogénea.

1.4 Epidemiología

Es difícil obtener estimaciones detalladas del número anual de eventos de ETV, porque con frecuencia la enfermedad tromboembólica venosa es difícil de diagnosticar (3). Esto es debido a varios factores: la ETV es a menudo clínicamente silente y, en muchos casos, el primer signo de la enfermedad es la EP fatal (19,20).

A pesar de que a lo largo de los años ha aumentado el número de diagnósticos antemortem, menos de la mitad de las embolias de pulmón objetivadas en la autopsia son diagnosticadas antes del fallecimiento (21).

La falta de autopsias realizadas de forma rutinaria supone que muchas EP fatales no sean diagnosticadas, lo que conlleva una infraestimación de la incidencia (3).

Por otra parte, los resultados de los estudios epidemiológicos son difícilmente extrapolables a poblaciones distintas de las estudiadas, máxime si se tiene en consideración que su incidencia está influida por factores de riesgo externos

que varían entre poblaciones (22). Esto explicaría la gran variación de la tasa global de EP encontrada en grandes series de autopsias (entre el 2.5 y el 31.7) (23,24).

De forma similar a otras enfermedades cardiovasculares, la epidemiología de la ETV difiere entre las distintas etnias. Por ejemplo, se ha descrito una incidencia anual de ETV en población norteamericana de origen africano de aproximadamente 318 casos por 100 000 pacientes (25); en la Unión Europea la incidencia, calculada predominantemente en caucásicos, fue de 243/100 000 (3), mientras que en los países asiáticos fue mucho menor, con unos 51-70 casos por 100 000 personas por año (26).

La ETV es una enfermedad que afecta predominantemente a las personas de edad avanzada (27,28). Las tasas de incidencia aumentan exponencialmente con la edad, tanto en hombres como en mujeres, tanto en la TVP como en la EP (27,29,30). Así, la incidencia anual de ETV aumenta hasta situarse entre un 2 y un 7 por 1000 en los ≥ 70 años en la mayoría de los estudios, y entre un 3 y un 12 por 1000 en los ≥ 80 años (30).

Existe una relación compleja entre la incidencia de ETV y el sexo, que se encuentra modificada por la edad (31). Las mujeres tienen tasas de ETV mayores que los hombres en los menores de 55 años (32), debido a la premenopausia y al efecto de los estrógenos como factor de riesgo de la ETV (31). Los hombres tienen mayor incidencia de ETV que las mujeres entre los 60 y los 80 años. Posteriormente, entre los mayores de 80 años, la incidencia vuelve a ser mayor en mujeres (30,32), lo cual se basa en la mayor esperanza de vida de las mujeres con respecto a los hombres (32).

Existen además diferencias en la distribución de la ETV entre los jóvenes y los ancianos. En un estudio publicado en 1998, en pacientes de edad media (40-44 años) la TVP fue más frecuente que la EP; en pacientes de 80-84 años, la EP fue más frecuente que la TVP (28).

Las estimaciones de la incidencia de EP en la población general han aumentado tras la introducción del angioTAC en los años 90 (33-36). En un estudio publicado en el año 2008, en el que se analizaron las tasas de incidencia de EP del estado de Pensilvania entre los años 1997 y 2001, los autores encontraron un aumento de la incidencia de EP con el uso extendido

de la TAC helicoidal, con una menor severidad de la enfermedad y una menor mortalidad, lo cual sugería que el aumento de la incidencia se debía a un diagnóstico precoz (35). Un análisis de bases de datos de pacientes en Estados Unidos, publicado en el año 2011, encontró que la incidencia de EP aumentaba de forma sustancial al comparar los cinco años anteriores a 1998 con los siete años posteriores (aumento del 81 %, de 62.1 a 112.3 por 100 000; $p < 0.01$) (36).

La EP es la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente, después del infarto agudo de miocardio y el ictus. En el año 2006, 247 000 adultos fueron hospitalizados con el diagnóstico de EP en hospitales de corta estancia en EE. UU. (37). Esta cifra representa un tercio del número total de pacientes hospitalizados por infarto agudo de miocardio (828 000) (37), siendo 564.000 los ingresados por un ictus (38). Los pacientes con EP en el año 2006 representaron el 0.77 % de los pacientes hospitalizados ≥ 18 años, 110 pacientes/100 000 personas adultas. Ese año, 467 000 pacientes fueron hospitalizados con el diagnóstico de TVP, lo que representa un 1.5 % de los pacientes hospitalizados y 208/100 000 pacientes/adultos (37).

El estudio VITAE (*VTE Impact Assessment Group in Europe*), realizado en seis países europeos, estimó una tasa de incidencia de TVP en el año 2004 de 148/100 000 personas/año (65/100 000 TVP desarrollada ambulatoriamente; 83/100 000 TVP desarrollada en el Hospital) y de EP de 95/100 000 personas/año (28/100 000 EP desarrollada ambulatoriamente; 67/100 000 EP desarrollada en el Hospital) (3).

Con respecto a España, en el año 2008, se publicó un estudio que analizó las bases de datos de CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos) del Sistema Nacional de Salud Español de los años 1999 a 2005 (22). Según este estudio, la tasa de ETV diagnosticada anualmente con respecto al total de altas del Sistema Nacional de Salud por cualquier causa varió entre 0.69 % en 1999 y 0.89 % en 2005, con un máximo del 0.92 % en el 2003. La tasa calculada de diagnósticos para el total de las altas hospitalarias en 2005 fue de 103/100 000 habitantes, con una estimación de diagnósticos totales en España (hospitalizados o no) de 154/100 000. El 53 % fueron EP, con una tendencia ascendente y el 47 % TVP, con una tendencia descendente. Por sexos, el 51 % eran varones y el 49 % mujeres, con una media de edad de 65 y

68 respectivamente ($p < 0.001$). Entre los casos con EP, el 47 % eran varones, frente al 50 % con TVP ($p < 0.001$), con una media de edad de 70 años en EP frente a 64 años en TVP ($p < 0.001$). La tasa de altas con ETV del Sistema Nacional de Salud sufre un incremento exponencial con la edad, siendo más elevada en varones de mediana edad y mayores. El 4 ‰ de los hospitalizados por cualquier causa sufrieron una ETV durante su ingreso, y el 74 % de los pacientes estaban ingresados por un problema médico, con la máxima incidencia en las enfermedades cardiorrespiratorias.

Las cifras obtenidas en este análisis se refieren únicamente a pacientes diagnosticados de ETV y hospitalizados. Sin embargo, en los últimos años un número progresivamente mayor de pacientes con ETV son tratados de manera ambulatoria (esto podría explicar la tendencia decreciente en las hospitalizaciones por TVP). En los pacientes recogidos en el registro RIETE (Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica) hasta 2005, el porcentaje de pacientes diagnosticados de ETV que no fue ingresado fue de 15.3 %. Suponiendo según estos datos un 15 % más de diagnósticos, podríamos elevar la incidencia de ETV a 118/100 000 habitantes en España en el año 2005 (22).

En un estudio publicado en 2008, se demostró que las características demográficas de los pacientes recogidos en el registro RIETE son superponibles a las registradas en el CMBD. No existían diferencias en cuanto a edad, sexo, presentación clínica de la ETV (TVP o EP) o presencia de cirugía reciente. Sin embargo, la enfermedad pulmonar crónica, la insuficiencia cardíaca crónica y el embarazo fueron discreta (aunque significativamente) más comunes en el CMBD. No existían diferencias en la tasa de mortalidad en la TVP, pero el 12 % de mortalidad descrito en los pacientes con EP en el CMBD fue tres veces mayor que el 4.1 encontrado en el registro RIETE. Sin embargo, cuando solo se consideraban pacientes con EP diagnosticado mediante técnicas objetivas, la tasa de mortalidad de 4.8 % registrada en el CMBD no se diferenciaba tanto de 4.1 % registrado en RIETE. Desafortunadamente, el CMBD no aporta información sobre otros datos relevantes como recurrencia de la ETV o sangrado (39).

Estos datos ponen de manifiesto que la ETV representa en España, al igual que en otros países desarrollados, un serio problema de salud con alta

morbimortalidad, cuya incidencia parece estar aumentando, particularmente en relación con afecciones médicas, a pesar del mejor diagnóstico y las evidencias acumuladas en tromboprofilaxis (22).

Gracias a los registros, en particular RIETE, conocemos mejor el manejo y la atención a los pacientes con ETV en España (22).

1.5 Mortalidad

En EE. UU., la embolia de pulmón causa aproximadamente 100 000 muertes anuales, lo que representa un 0.5 % de todas las muertes (40,41).

Las tasas de mortalidad ajustada a edad en adultos afroamericanos han sido descritas como un 50 % mayores que las de los blancos; a su vez, las tasas de los blancos fueron un 50 % mayores que las de otras razas (asiáticos, indio-americanos) (41).

En el estudio VITAE (3), el número estimado de muertes relacionadas con la ETV fue de 370 012 por año. Un 7 % de estas muertes fue el resultado de una ETV diagnosticada antemortem (y presumiblemente tratada), un 34 % fue el resultado de una muerte súbita por EP fatal y un 59 % fue el resultado de una ETV no diagnosticada ni tratada. El 71 % de las muertes fue por una ETV desarrollada en el Hospital.

En el trabajo publicado en el año 2008, comentado previamente, en el que se analizaban las bases de datos del CMBD, la mortalidad hospitalaria media (por cualquier causa) de los ingresados por EP fue de 11.6 % frente al 2.3 % de los pacientes por TVP (22). Según datos del Ministerio de Sanidad, en España, durante el año 2010, se diagnosticaron 22 250 casos de EP, con una mortalidad durante el ingreso del 8.9 % (1).

La mortalidad a largo plazo descrita varía ampliamente en la literatura (20,29,42-47). En un estudio de cohortes, realizado en los Países Bajos y publicado en el año 2011, en el que se incluyeron a 4947 adultos con un primer evento trombótico y a 6154 controles, se describió un aumento del riesgo de muerte de cuatro veces en los pacientes con trombosis con respecto a la población general, riesgo que se mantenía hasta ocho años después del evento (42). En un estudio de cohortes danés, publicado en el año 2014, en el que se compararon 30 años de seguimiento de pacientes con un primer

episodio de ETV con una cohorte de pacientes de la población general, el riesgo de muerte de los pacientes con TVP y EP fue más elevado que en la cohorte comparativa durante el primer año, sobre todo los primeros 30 días (3.0 % y 31 % versus 0.4 %). Las tasas de mortalidad en los pacientes que sobrevivieron >1 año permanecieron elevadas, pero las diferencias en los dos grupos se redujeron. Comparado con la cohorte de población general, las tasas de muerte entre el año 1 y el año 10 y entre el año 11 y el 30 permanecieron entre un 25 y un 40 % más elevadas después de la TVP y/o la EP (48).

Las muertes debidas a EP han ido disminuyendo a lo largo de los años (41,49). En un trabajo publicado en el año 2003, se describe una reducción de 191 a 94 por millón a lo largo de un periodo de 20 años (41). En el estudio de cohortes danés, comentado previamente, la razón de tasas de mortalidad por EP a los 30 días con respecto a la mortalidad de una cohorte de población general sin ETV disminuyó de 138 (IC 95 %, 125-153) en 1980-1989 a 36.08 (IC 95 %, 32.65-39.87) en 2000-2011. Aunque de manera menos marcada, la mortalidad entre el día 31 y el día 364 también disminuyó a lo largo del tiempo (48).

En pacientes con ETV, la presencia de EP \pm TVP constituye un factor predictor de reducción de la supervivencia hasta tres meses después del evento, comparado con la presencia de TVP aislada (20).

La EP constituye una enfermedad con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, con diferente pronóstico y tratamiento. El factor pronóstico más importante es la situación hemodinámica en el momento del diagnóstico del evento (1). Los predictores clínicos de una pobre supervivencia temprana son el síncope y la hipotensión arterial (50,51).

La EP de alto riesgo (antiguamente denominada EP masiva), que se caracteriza por la presencia de hipotensión arterial o shock, supone aproximadamente el 5 % de los casos y se asocia a una mortalidad precoz de al menos el 15 % (1).

Sin embargo, la mayoría de los pacientes con EP se presentan con pocos síntomas. La mortalidad precoz de los pacientes estables hemodinamicamente con diagnóstico de EP oscila entre un 2 y un 10 % (1).

Los factores pronósticos más habitualmente usados en los pacientes normotensos con EP evalúan la situación clínica y el estado de salud general

del paciente, el daño tisular (lactato), la disfunción del ventrículo derecho (ecocardiograma, angioTC, BNP o NT-proBNP), la carga trombótica (TVP residual, dímero D) y el daño miocárdico (troponina cardíaca I, troponina cardíaca T, troponina de alta sensibilidad, proteína ligadora de ácidos grasos cardíacos).

Se ha demostrado una asociación entre la persistencia del material trombótico en el sistema venoso profundo de extremidades inferiores y la mortalidad a corto y medio plazo de los pacientes con EP (52).

La estratificación de riesgo de los pacientes normotensos con EP debería usarse para identificar a un subgrupo de pacientes de bajo riesgo de mortalidad por todas las causas, que se podrían beneficiar de alta precoz o incluso de tratamiento ambulatorio de su enfermedad; y a un subgrupo de pacientes de mayor riesgo de complicaciones asociadas a la propia EP (EP de riesgo intermedio; antigua EP submasiva), que se podrían beneficiar de tratamientos agresivos para su enfermedad (monitorización intensiva, fibrinólisis) (1).

Los predictores independientes de menor supervivencia temprana tras un episodio de ETV incluyen la edad avanzada (20,51), el cáncer (20,27,51), el sexo masculino (20), el menor índice de masa corporal (20), la estancia hospitalaria en el momento del evento (20), la insuficiencia cardíaca congestiva (20,51), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (20,51), la enfermedad neurológica (20), y la inmovilización mayor de cinco días (51).

En el año 2008, se publicó un análisis de los factores clínicos predictores de embolismo pulmonar fatal basado en los datos del RIETE entre marzo de 2001 y julio de 2006. Se incluyeron 15 520 pacientes consecutivos con tromboembolismo venoso agudo (edad media 66.3 ± 16.9 años; 49,7 % hombres). Un 58 % de los pacientes tenía una TVP sin EP sintomática; un 40.4 % una EP sintomática no masiva y un 1.6 % una EP sintomática masiva. A los tres meses, 1342 pacientes murieron, lo que supone una tasa acumulada de mortalidad global de 8.65 %. La muerte se consideró secundaria a EP en 260 pacientes (19.4 % de las muertes), siendo la tasa acumulada de EP fatal de 1.68 %. La tasa acumulada de EP fatal fue de 0.55 % en pacientes con TVP sintomática sin EP, 2.99 % en pacientes con EP no masiva y 9.27 % en pacientes con EP masiva sintomática (53).

En el análisis multivariante, los pacientes con EP sintomática no masiva en el momento del diagnóstico presentaron un riesgo de EP fatal 5.66 veces mayor que los pacientes con TVP sin EP sintomática ($p < 0.001$). El riesgo de embolismo pulmonar fatal se multiplicó por 16.3 en los pacientes que se presentaron inicialmente con una EP sintomática masiva. Otros factores asociados de forma independiente con un riesgo elevado de EP fatal fueron la inmovilización >4 días por enfermedad neurológica, la edad >75 años y el cáncer.

1.6 Complicaciones a largo plazo

Las complicaciones a largo plazo de la ETV incluyen el riesgo de recurrencia tromboembólica y de morbilidad crónica, especialmente el síndrome postrombótico y la hipertensión pulmonar crónica.

a) Síndrome postrombótico

Se denomina síndrome postrombótico al desarrollo de síntomas y signos de insuficiencia venosa crónica después de una trombosis venosa profunda (54). El término postrombótico sustituye a la denominación previa de síndrome postflebítico (55).

Estudios prospectivos bien diseñados con seguimiento a largo plazo indican que entre un 20 y un 50 % de los pacientes con una trombosis venosa profunda presenta como secuela un síndrome postrombótico. Entre un 5 y un 10 % de los pacientes desarrolla un cuadro severo que puede conllevar la aparición de úlceras (54).

En una revisión reciente de los gastos derivados de la Enfermedad Tromboembólica Venosa, se señala el impacto económico de las complicaciones crónicas como el síndrome postrombótico, tanto en Europa como en EE. UU. (56). Así, el coste medio anual derivado del tratamiento del síndrome postrombótico en EE. UU. se estima en unos 7000 dólares por paciente y por año (54). Los estudios han demostrado que los pacientes con TVP y síndrome postrombótico tienen peor calidad de vida relacionada con la enfermedad que aquellos que no lo desarrollan. Cabe destacar que la calidad de vida general de estos pacientes es peor que la de aquellos con enfermedades crónicas como la osteoartritis, la angina, o la enfermedad pulmonar crónica (54).

b) Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

La complicación más temida a largo plazo de la embolia de pulmón es la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) (57).

La HPTEC se define por la existencia de una presión media de la arteria pulmonar ≥ 25 mmHg medida mediante cateterismo cardíaco derecho, con una presión capilar pulmonar ≤ 15 mmHg, en presencia de trombo crónico/organizado en las arterias pulmonares (principal, lobar, segmentaria o subsegmentaria), después de al menos tres meses de correcta anticoagulación (58). Los estudios prospectivos sugieren que la HPTEC ocurre aproximadamente en un 3 % de los pacientes tratados por una EP. En torno a un tercio de los pacientes tienen historia previa de enfermedad tromboembólica, mientras que los dos tercios restantes tuvieron un episodio aislado o episodios recurrentes de EP que no fueron diagnosticados y que pudieron ser asintomáticos (59).

Cuando las pruebas de imagen sugieren la presencia de HPTEC, los pacientes deben ser remitidos a un centro especializado, donde se realizará un cateterismo derecho y una angiografía pulmonar (60).

c) Recidiva de la ETV

La ETEV recidiva frecuentemente.

La presencia de un factor de riesgo reversible (10,61–71), el desarrollo de una ETV en el contexto de un cáncer activo (61,68) o la naturaleza no provocada de la ETV (10,61–71) son los principales factores que determinan el riesgo de recurrencia de la ETV tras la suspensión de la anticoagulación. Entre los pacientes con ETV provocada por un factor de riesgo reversible, el riesgo de recurrencia es menor si el factor es cirugía reciente comparado con un desencadenante no quirúrgico (por ejemplo tratamiento estrogénico, embarazo, trauma en miembro inferior o vuelo de 8 horas) (64,72).

En pacientes con TVP proximal y EP, el riesgo acumulado de recurrencia de la ETV tras la suspensión de la anticoagulación, en ETV provocada por un factor de riesgo quirúrgico, es de 1 % después de un año, 3 % después de cinco años. En ETV provocada por un factor de riesgo no quirúrgico reversible, el riesgo es de 5 % después de un año, y 15 % después de cinco años. En la ETV

no provocada, el riesgo acumulado de recurrencia es de un 10 % después de un año y 30 % después de cinco años (59).

La duración previa del tratamiento anticoagulante no afecta al riesgo de recidiva una vez suspendida la anticoagulación (62).

El razonamiento para mantener la anticoagulación extendida en pacientes con una TVP proximal o EP sintomática no provocada se basa en el alto riesgo de recurrencia estimado para toda la vida del paciente, y en la posibilidad de reducir dicho riesgo extendiendo la anticoagulación más allá de los tres-seis meses.

2. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Son varios los estudios observacionales que han evaluado las recidivas a largo plazo de la ETV; estos trabajos aportan además datos sobre las características clínicas que se relacionan con un aumento del riesgo de recidiva. El mayor de ellos, que será desarrollado posteriormente, fue publicado por Prandoni *et al.* (16) en el año 2007, incluyendo a 1626 pacientes con un periodo máximo de seguimiento de diez años.

En el año 1995, Beyth *et al.* (73) recogieron la incidencia de recurrencia a los ocho años en pacientes con una TVP sintomática confirmada. La incidencia acumulada de recurrencia de la ETV fue de un 4 %, 6 % y 13 % a los 3,12 y 60 meses respectivamente. Sin embargo, este estudio incluía pocos pacientes y los datos fueron recogidos retrospectivamente.

En el año 1996, Prandoni *et al.* (61) evaluaron el curso clínico de una cohorte de 355 pacientes con ETV sintomática durante los ocho años posteriores a un primer episodio de TVP sintomática, registrando el riesgo de recurrencia a largo plazo y la incidencia y la severidad del síndrome postrombótico (64).

La incidencia de recidiva de la ETV fue de un 17.5 % a los dos años de seguimiento, del 24.6 % a los cinco años y del 30.3 % a los ocho años. Un 44.9 % de las recurrencias tuvo lugar en el miembro afecto inicialmente, un 35.9 % tuvo lugar en el miembro contralateral y un 19.2 % fueron embolismos pulmonares.

La presencia de cáncer y trombofilia (déficit de antitrombina, proteína C y S, anticuerpos anticardiolipina) se relacionó significativamente con el aumento del riesgo de recidiva (HR 1.72 y 1.44 respectivamente). Por el contrario, la cirugía y el traumatismo reciente o la fractura, todos ellos factores de riesgo transitorios, se asociaron con una disminución en el riesgo de recurrencia (HR 0.36; IC 0.21 a 0.62 y 0.51; IC 0.32 a 0.87 respectivamente). El desarrollo de recidivas de TVP ipsilaterales se mostró fuertemente asociado con el riesgo de síndrome postrombótico.

En este estudio los autores encontraron, por tanto, un riesgo de recurrencia de la enfermedad tromboembólica venosa sorprendentemente alto, que persistía tras la finalización del tratamiento anticoagulante, especialmente en

aquellos pacientes sin factores de riesgo transitorios. Este riesgo resultaba en una incidencia acumulada a los ocho años de seguimiento de un 30 %.

En el año 2000, Heit *et al.* (67) publicaron un estudio de cohortes retrospectivo en el que identificaron pacientes en una zona concreta de Minnesota con un primer episodio de TVP o EP, diagnosticados durante un periodo de 25 años desde 1966 hasta 1990 (n =1719). La duración media del seguimiento fue de 7.4 años en pacientes con TVP y de 6.1 años en pacientes con EP. La tasa de incidencia acumulada de recurrencia a los 180 días fue de un 10.1 %, al año fue de un 12.9 % y a los diez años de un 30.4 %. En el análisis multivariante, varias características basales de los pacientes se mostraron como factores predictores independientes de recidiva: el aumento de la edad y del índice de peso corporal, la enfermedad neurológica con paresia y el cáncer. La mayoría de los factores de riesgo transitorios o reversibles se asociaron a un riesgo bajo de recurrencia o no fueron factores predictores de recurrencia.

Así, los autores concluyeron que el tromboembolismo venoso recurría con frecuencia, especialmente entre los primeros seis y doce meses, y continuaba recidivando hasta por lo menos diez años del evento inicial. Además, concluyeron que los pacientes se podían estratificar en categorías de bajo y alto riesgo de recidiva en función de varias características basales permanentes o transitorias.

Los autores plantearon las posibles implicaciones de sus resultados. En primer lugar, en un subgrupo de pacientes la ETV constituía una enfermedad crónica con exacerbaciones, por lo que en ellos el tratamiento anticoagulante a largo plazo podía ofrecer un beneficio significativo. Debido a que la tasa de recurrencia era especialmente elevada en los seis-doce primeros meses tras el evento inicial, los autores planteaban el posible beneficio de mantener la anticoagulación con un INR objetivo de 2-3 durante este periodo, a pesar del aumento del sangrado. Posteriormente, tras doce meses, dado el descenso en la tasa de recurrencia, un tratamiento de menor intensidad (INR objetivo de 1.85) podía ser igualmente eficaz con menos riesgo de sangrado. En segundo lugar, en otros subgrupos de pacientes, la ETV suponía una enfermedad autolimitada, precipitada por factores de riesgo temporales. En ellos, un tratamiento corto podía ofrecer un beneficio similar con un riesgo de hemorragia menor.

También en el año 2000, Hansson *et al.* (66) publicaron un estudio en el que se realizó un seguimiento prospectivo de 738 pacientes con una TVP durante un periodo de tiempo de entre 3.7 años y 8.8 años. La incidencia acumulada de recurrencia de la ETV a los cinco años fue de un 21.5 % tras un primer episodio de TVP y 27.9 % tras un segundo episodio. La incidencia acumulada a los cinco años de EP fatal fue de un 2.6 %. En el análisis multivariante, la presencia de trombosis proximal, cáncer o historia previa de tromboembolismo venoso se asociaron a un aumento del riesgo de recurrencia. La TVP postoperatoria (RR 0.27, IC 95 %, 0.13-0.55, $p < 0.01$) y la duración larga del tratamiento (RR 0.95, IC 95 %, 0.92-0.98, $p < 0.1$) supusieron un menor riesgo de recurrencia. No se encontraron diferencias en la edad o el sexo. Los autores concluyeron, en base a estos resultados, que la recurrencia después de una TVP sintomática era alta, y que además de los factores de riesgo de recurrencia ya conocidos como la ETV no provocada, los pacientes con TVP proximal, cáncer, duración corta de la anticoagulación o historia de eventos tromboembólicos previos, tenían un mayor riesgo de recurrencia, mientras que en los pacientes con TVP postoperatoria el riesgo era menor.

Baglin *et al.* (64), en el año 2003, publicaron un estudio prospectivo en el que se realizó el seguimiento de una cohorte de pacientes con un primer episodio de ETV confirmada objetivamente. A los dos años, la tasa de recurrencia acumulada en 570 pacientes fue de un 11 %. La menor incidencia se objetivó en la ETV tras cirugía (0 %) y la mayor en la ETV no provocada (19.4 %), ($p < 0.001$). Se realizó estudio de trombofilia en un 85 % de los pacientes, no relacionándose las tasas de recurrencia con la presencia o ausencia de trombofilia hereditaria (HR 1.50; IC 95 %, 0.82-2.77; $p = 0.187$). En los pacientes con un primer evento no provocado o asociado a un factor de riesgo no quirúrgico, las tasas de recurrencia no fueron diferentes en aquellos con o sin trombofilia (HR 1.34; IC 95 %, 0.73-2.46; $p = 0.351$).

Los autores del estudio concluyeron que en pacientes no seleccionados con un primer episodio de ETV, la realización de estudios de trombofilia no permite predecir la recurrencia de la ETV en los dos primeros años tras la suspensión del tratamiento. Sin embargo, la evaluación de los factores de riesgo clínicos asociados predice el riesgo de recurrencia, destacando el bajo riesgo de recidiva de los pacientes con ETV postoperatoria.

En el año 2004, Eichinger *et al.* (74) publicaron un estudio prospectivo en el que observaron a 436 pacientes con un primer episodio de ETV tras la suspensión de la profilaxis secundaria, con una media de seguimiento de 30 meses, con el objetivo de comparar el riesgo de recurrencia de los pacientes con EP y el de los pacientes con TVP. Se objetivaron 28 recurrencias (17.3 %) en los 162 pacientes con EP sintomática, frente a 26 (9.5 %) en los 274 pacientes con TVP. El riesgo relativo de recurrencia de los pacientes con EP, comparado con el de los pacientes con TVP, fue de 2.2 (IC 95 %, 1.3-3.7, $p = 0.05$). Este riesgo no se vio afectado por el sexo, la edad, la presencia de trombofilia (factor V Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina, niveles de factor VIII elevados o hiperhomocisteinemia). En este trabajo, la duración de la profilaxis secundaria en los pacientes con EP fue significativamente mayor que en los pacientes con TVP (11 y 8 meses de media respectivamente), debido a las preferencias individuales del médico tratante. Teniendo en cuenta que los tratamientos más largos se asocian con una tasa menor de recurrencia, la diferencia entre los dos grupos podría ser incluso superior a la descrita.

Los hallazgos de este estudio están de acuerdo con los encontrados previamente por otro grupo de investigadores (75), que compararon la eficacia de la heparina de bajo peso molecular con la heparina no fraccionada, y que encontraron una frecuencia de recidiva a los tres meses mayor en los pacientes con EP (5.9 %) que en los pacientes con TVP (4.8 %). Este estudio, sin embargo, no era suficientemente potente (ni era la intención del mismo) para comparar las tasas de recurrencia de la TVP y de la EP (75).

Los pacientes con una EP sintomática tenían además un mayor riesgo de EP sintomática posterior que los que inicialmente tenían una TVP sin síntomas de EP (RR 4.0; IC 95 %, 1.3-12.3, $p = 0.3$ (74).

Estos hallazgos corroboraban los hallazgos de otros dos estudios. En un metaanálisis publicado en 1998, Douketis *et al.* (76) encontraron una tasa de EP recurrente fatal superior en pacientes con EP previa (1.4 %) a la de los pacientes con TVP previa (0.3 %). En un estudio de cohortes retrospectivo, la presentación clínica inicial de la ETV predijo fuertemente la misma forma de presentación en los pacientes reingresados por una recurrencia (77).

En base a estos resultados, los autores concluyeron que el riesgo de recurrencia era mayor en los pacientes con EP sintomática que en los pacientes con TVP sin síntomas de EP (más del doble). Además, los pacientes con EP tenían cuatro veces más riesgo de presentar una EP en la recurrencia que los pacientes con TVP inicial. Destacaron, por tanto, la importancia de realizar una exploración clínica cuidadosa en los pacientes con TVP buscando síntomas sugerentes de EP (74).

En el año 2004, Kyrle *et al.* (78) estudiaron a 826 pacientes después de haber recibido tres meses de anticoagulación por un primer episodio de tromboembolismo venoso, durante una media de 36 meses, con el objetivo de evaluar la asociación entre el sexo y el riesgo de recurrencia. La recidiva tuvo lugar en un 20 % de los hombres y en un 6 % de las mujeres (RR 3.6, IC 95 %, 2.3-5.5, $p < 0.001$). El riesgo no se modificó al ajustar por edad, duración de la anticoagulación, presencia o ausencia de un primer episodio de EP sintomática, factor V Leiden, factor II G20210A, factor VIII o IX elevado. A los cinco años, la probabilidad de recurrencia fue de 30.7 % en los hombres, comparado con un 8.5 % en las mujeres ($p < 0.001$). En este estudio, el riesgo relativo de recurrencia fue similar en las mujeres que tuvieron el primer evento trombótico estando en tratamiento con anticonceptivos orales o tratamiento hormonal sustitutivo y en las mujeres en las que el primer evento fue no provocado (probabilidad acumulada de incidencia a los cinco años: 5.9 % en el primer grupo frente a 4.3 % en el segundo, $p = 0.8$).

Dados los resultados, los autores concluyeron que el riesgo de recurrencia era mayor en los hombres que en las mujeres.

En un estudio publicado por Schulman *et al.* (47) en el año 2006, un 29.1 % de los pacientes tuvo un segundo episodio de ETV en los diez años de seguimiento, con una tasa mayor en los hombres, los ancianos, los pacientes con factores de riesgo permanentes –especialmente insuficiencia venosa antes del evento-, los pacientes con signos de insuficiencia venosa al alta, TVP y EP. La proporción de recurrencias en forma de EP fue mayor en los pacientes con una EP como evento inicial que en aquellos con una TVP inicial (73 % *vs* 20 %, $p < 0.001$).

Las tasas de recurrencia a lo largo de diez años fueron diferentes en función de evento inicial. En los casos en los que el factor desencadenante fue la

inmovilización temporal, la infección o el viaje reciente, el riesgo de recurrencia parecía mayor que en aquellos con un trauma, cirugía o tratamiento estrogénico, y de magnitud similar al encontrado en los pacientes con ETV no provocada, mientras que aquellos con insuficiencia venosa crónica tuvieron las tasas más altas.

Sería deseable poder tener una estimación del riesgo de recurrencia en el momento de iniciar la profilaxis secundaria para planificar mejor el tratamiento. El evento desencadenante proporciona cierta información en este sentido; así, la ETV provocada por un factor de riesgo permanente o desconocido supone un mayor riesgo de recurrencia que la ETV provocada por un factor de riesgo transitorio (16,70). En el estudio de cohortes de Baglin *et al.* (64), comentado previamente, se señaló que añadido al grupo a) de cirugía reciente con un bajo riesgo de recurrencia y b) ETV sin causa identificada con un alto riesgo de recurrencia, existía un grupo c) de factores de riesgo intermedio entre los que se incluían la presencia de fractura con escayola, estrógenos, inmovilización o historia de viaje previo.

Ninguno de los trabajos comentados hasta ahora se encontraba centrado en pacientes con ETV no provocada.

Como comentamos previamente, el mayor de los estudios fue publicado en el año 2007 por Prandoni *et al.* (16). Se evaluó el riesgo de recurrencia a largo plazo tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, con un seguimiento máximo de diez años, realizándose un análisis en toda la muestra (1626 pacientes) y en el subgrupo de pacientes con ETV provocada (762 pacientes, 46.9 % de la muestra) o no provocada (864 pacientes, 53.1 % de la muestra). El objetivo del estudio fue determinar la tasa de recurrencia tras la suspensión de los antagonistas de la vitamina K e identificar parámetros clínicos relacionados con una mayor probabilidad de recurrencia. Este trabajo tiene un papel fundamental en el análisis de la historia “natural” de la ETV.

Durante el periodo de estudio, con una media de seguimiento de 50 meses, 373 pacientes (22.9 %) tuvieron una recurrencia de la ETV, que fue fatal en 43 casos (11.5 %). La incidencia acumulada de recidiva fue de 7.2 % a los seis meses, 11 % al año, 19.6 % a los tres años, 29.1 % a los cinco años y 39.9 % a los diez años.

En el subgrupo de pacientes con ETV no provocada, la incidencia acumulada fue de 10 % a los seis meses, 15 % a los doce meses, 26.3 % a los tres años, 40.8 % a los cinco años, 46.4 % a los ocho años, y 52.6 % a los diez años.

Estos resultados muestran claramente que, tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, la tasa de recidiva de la ETV aumenta ampliamente a lo largo del tiempo, aproximándose a una incidencia acumulada a los diez años del 40 % en la muestra global. Más de un 10 % de todas las recurrencias fueron en forma de EP fatal o muerte súbita inexplicable en la que la EP no podía descartarse.

En la muestra general, la recurrencia se asoció significativamente con los siguientes factores: naturaleza no provocada del evento (HR ajustado 2.30; IC 95 %, 1.82 a 2.90); trombofilia (HR ajustado 2.02; 1.52 a 2.69); TVP como evento de presentación (HR ajustado 1.44; 1.03 a 2.03); duraciones más cortas de la anticoagulación (hasta seis meses; HR ajustado 1.39; 1.08 a 1.80) y la edad (HR ajustado 1.14; 1.06 a 1.22), pero no con el sexo masculino (HR ajustado 1.16; 0.94 a 1.43).

En el subgrupo de pacientes con ETV no provocada, la recurrencia se asoció significativamente con la trombofilia (HR ajustado 1.91; IC 95 %, 1.35 a 2.69), con la presencia de TVP como evento de presentación (HR ajustado 1.50; 1.00 a 2.27), con las duraciones más cortas de tratamiento (HR ajustado 1.46; 1.09 a 1.96) y con la edad (HR ajustado 1.09; 1 a 1.20), pero no con el sexo masculino (HR ajustado 1.21; 0.5 a 1.55).

Dentro de los pacientes con ETV secundaria, la probabilidad de desarrollar una recurrencia fue mayor en aquellos con enfermedades médicas que en aquellos con trauma, cirugía reciente, terapia hormonal sustitutiva, embarazo o puerperio, lo cual coincide con artículos previos (16,64).

Sus resultados confirman la idea de que los pacientes con ETV no provocada tienen más del doble de riesgo de recidiva que los pacientes con ETV secundaria a un factor de riesgo temporal (61,64–67,70,79). Se señala, por tanto, el fuerte valor predictivo de recurrencia de la ETV no provocada, por lo que concluyen que se debería plantear un curso prolongado de anticoagulación en más pacientes de los que hasta entonces se realizaba.

Kyrle *et al.* (80) publicaron, en el año 2016, un estudio de cohortes prospectivo de 839 pacientes con un primer episodio de ETV no provocada, seguidos una media de 7.7 años, en el que encontraron un riesgo acumulado de recurrencia de casi un 10 % un año después de suspender la anticoagulación, un 32 % después de diez años y un 44 % después de 20 años. El riesgo de recidiva disminuía de forma continua, siendo de 3.9 eventos por 100 pacientes-año a los diez años y de 3.3 eventos por 100 pacientes-año a los 20 años. En este estudio, la mayoría de las recurrencias fueron no provocadas (88 %), siendo solo un 12 % secundarias a un factor de riesgo temporal.

El riesgo de recurrencia fue mayor en hombres que en mujeres (HR 2.1; IC 95 %, 1.6-2.9). Cabe destacar que el máximo riesgo de recurrencia se registró en los hombres con una TVP proximal o una EP no provocada, en los que se encontró un riesgo acumulado de ETV recurrente a los 20 años de un 54 % (HR a los cinco años 5.7; IC 95 %, 4.8-6.8; HR a los diez años 4.7; IC 95 %, 3.8-5.8). El riesgo fue menor en hombres con una TVP distal y en mujeres con una TVP proximal o una EP (HR 2.5 y 2.4 a los cinco años, 2.4 y 1.9 a los diez años, respectivamente).

El riesgo acumulado de recurrencia fue mayor en los pacientes con TVP proximal que en los pacientes con EP y una TVP distal (47, 44 y 30 % después de 20 años). Destaca además el papel de la localización de la ETV inicial en la forma de recurrencia. La mayoría de los pacientes con TVP en la presentación inicial tuvieron una TVP en la recurrencia y la mayoría de los pacientes con una EP inicial tuvieron una EP en la recurrencia. Por otro lado, tras ajustar por sexo y lugar de la trombosis, ni la edad ni la duración de la anticoagulación tuvieron un efecto significativo en el riesgo de recurrencia de la ETV.

En base a estos resultados, los autores proponen tener en cuenta el sexo y la localización del evento inicial en la toma de decisiones sobre la duración de la anticoagulación.

En el grupo común de pacientes con ETV no provocada, el riesgo de recurrencia tras la suspensión de la anticoagulación ha demostrado ser mayor que en el grupo con ETV provocada (16,71). El riesgo acumulado de recurrencia de la ETV no provocada al año de suspender la anticoagulación varía entre un 10% descrito por Kyrle *et al.* (80) y un 15% referido por

Prandoni *et al.* (16). Boutitie *et al.*, en un metanálisis publicado en 2011, comunicaron tasas a los dos años de finalizar el tratamiento de 9 y 10.7 eventos por 100 pacientes-año en la EP y la TVP proximal respectivamente (71). Otros estudios recogen tasas de recurrencia tras la suspensión de la anticoagulación más dispares. Así, se situaron en torno a 5 % por paciente-año en un estudio con entre 2.45 y 3.1 años de seguimiento, publicado por Agnelli *et al.* en 2003 (14). En un trabajo previo publicado por Kearon *et al.* en 1999, con 9 meses de media de seguimiento, se comunicó una tasa de recurrencia más elevada, 27.4 % por paciente-año (9). Este riesgo de recidiva disminuye a lo largo del tiempo hasta un riesgo de recurrencia anual a largo plazo de 3.9 eventos por 100 pacientes años a los diez años y de 3.3 eventos por 100 pacientes-año a los veinte años (80), con un riesgo acumulado estimado a los ocho años próximo al 45 % en el estudio de Prandoni *et al.* (16) de 2007, de un 32 % después de diez años y un 44 % después de 20 años en el estudio más reciente de Kyrle *et al.* (80), comentado previamente.

Los anticoagulantes orales son muy eficaces en la reducción del riesgo de recurrencia (consiguen una reducción relativa mayor del 90 %) (14,15,17). Sin embargo, este beneficio parece que desaparece tras la suspensión del tratamiento (14,15,17,47), con tasas de recurrencia a largo plazo en los pacientes con tratamientos largos que alcanzan las de los pacientes con tratamientos cortos (lo que se denomina fenómeno de “catch up”). En otras palabras, a largo plazo, veríamos únicamente una mejora marginal en las tasas de recurrencia en los pacientes con tratamientos largos; por otro lado, esperaríamos ver más eventos hemorrágicos en el brazo de tratamiento largo que en el brazo de tratamiento corto (81).

Una revisión de la Cochrane del año 2014 (82), en la que se realizó un metaanálisis de los distintos estudios que habían evaluado la duración del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, reafirma esta conclusión. Para ello, seleccionaron once estudios en los que los pacientes habían sido asignados aleatoriamente a recibir distintas duraciones del tratamiento. El análisis de los datos combinados de los estudios mostró una reducción estadísticamente significativa en las recurrencias tromboembólicas durante el periodo de tratamiento largo (RR 0.20, IC 95 %, 0.11-0.38, $p < 0.00001$). Siete de los once estudios evaluaron la incidencia de la recurrencia tromboembólica tras la suspensión de los anticoagulantes orales y hasta el fin del seguimiento.

El análisis de los datos mostró una diferencia estadísticamente no significativa en la incidencia de recurrencia de la ETV tras la suspensión de la anticoagulación (RR 1.28, IC 95 %, 0.97 a 1.70, $p = 0.09$).

Por tanto, la literatura sugiere que los tratamientos más prolongados solo retrasan la recurrencia de la ETV comparado con los tratamientos más cortos. La cuestión real, por tanto, no es tratamiento corto versus tratamiento largo, sino tratamiento corto versus tratamiento indefinido (81). En otras palabras, Rodger *et al.* (81), en un artículo publicado en el año 2010, sugieren pensar en el riesgo en función del tiempo, existiendo tras suspender la anticoagulación una joroba inicial de riesgo alto que disminuye a lo largo del tiempo. A pesar de que el riesgo de recurrencia acumulado es alto, una vez que un paciente lleva varios años sin una recurrencia, el riesgo de recidiva posterior es mucho menor (3-5 % por año). Según estos autores, la opinión prevalente actual es que esa “joroba” seguirá existiendo independiente del tiempo que un paciente esté anticoagulado; incluso si está anticoagulado cinco años, tras la suspensión del tratamiento, el riesgo será inicialmente alto y descenderá a lo largo del tiempo.

La aparente elevada incidencia a largo plazo de la ETV no provocada tras la suspensión de la anticoagulación (~45 % a los ocho años) podría sugerir para algunos que el tratamiento de la ETV no provocada debería ser indefinido para prevenir de forma eficaz las recurrencias y los eventos fatales (16). Sin embargo, se deben tener en consideración el riesgo acumulado de hemorragia grave y la tasa de casos fatales por sangrado y por recurrencia de la enfermedad tromboembólica antes de llegar a una conclusión (81).

Es importante tener en cuenta que el seguimiento en los estudios de cohortes y en los ensayos clínicos randomizados en pacientes con ETV generalmente no excede los cinco años y, por tanto, las estimaciones de recurrencia de la ETV a largo plazo son menos seguras. El riesgo de sangrado del tratamiento anticoagulante es bien conocido y se sabe que aumenta con la edad (83).

En una revisión sistemática publicada en el año 2010, la tasa de recurrencia fatal de la ETV fue de 0.4 % (IC 95 %, 0-3-0.6 %) durante los tres meses iniciales de tratamiento, con una tasa de letalidad de 11.3 % (IC 95 %, 8.0-15.2 %). Tras el cese del tratamiento anticoagulante, la tasa de recurrencia

fatal fue de 0.3 por 100 pacientes-año (IC 95 %, 0.1-0.4 %), con un tasa de letalidad de 3.6 % (IC 95 %, 1.9-5.7 %) (84).

Para plasmar la complejidad de la toma de decisiones en cuanto a la duración del tratamiento anticoagulante, de Jong *et al.* (83), en un artículo publicado en el año 2012, plantean un caso hipotético de un paciente de 60 años con un primer episodio de ETV no provocada (figura 1). En este paciente, el riesgo anual de recurrencia estimado es razonablemente bien conocido los primeros 2-5 años después del evento. Sin embargo, después de 5-10 años, y cada década posterior, las estimaciones del riesgo de recurrencia son menos seguras, mientras que el riesgo de hemorragia claramente va aumentando con la edad (riesgo relativo de 1.5 cada década que pasa) (85). En la figura A (83), la incidencia de recurrencia de la ETV (barras negras) después de tres meses de anticoagulación disminuye con el tiempo hasta un año después de la suspensión del tratamiento. La incidencia de hemorragia grave estando en tratamiento anticoagulante (barras blancas) aumenta con la edad, especialmente después de los 65-70 años. La incidencia de la recurrencia se basa en un metaanálisis de van Dongen *et al.* (86) del año 2003. La incidencia de hemorragia grave se basa en un metaanálisis de Linkins *et al.* (87) del año 2003, ajustado por un 46 % de aumento por década basado en un artículo de van der Meer *et al.* (88).

En la figura B (83), la tasa de letalidad de la ETV recurrente (barras negras) es mayor que la tasa de letalidad por hemorragia grave derivada de la anticoagulación (barras blancas) los seis primeros meses tras la suspensión de la anticoagulación. Debido al descenso del riesgo de recurrencia y al aumento de riesgo de sangrado a lo largo del tiempo, el balance va progresivamente cambiando. Las estimaciones de mortalidad se derivan de las incidencias en (A) multiplicadas por una tasa de letalidad de la recurrencia de un 3.6 % y una tasa de letalidad de la hemorragia grave de un 9.1 % (84,87). Las barras grises representan la incertidumbre existente en el riesgo de recurrencia y en la incidencia de sangrado con la edad después de un periodo de cinco años.

Teniendo en cuenta que, en términos de mortalidad, el tratamiento extendido no ha demostrado su beneficio a lo largo del tiempo, los autores consideran que está justificado suspender el tratamiento anticoagulante. Ellos proponen de 3 a 6 meses de anticoagulación en la mayoría de los pacientes con ETV no

provocada, y consideran la extensión del tratamiento en casos individuales en los que los pros y contras son discutidos con los pacientes. Señalan que una tendencia a un aumento de las recurrencias después de un ciclo de tres meses comparado con los seis meses de tratamiento, es un argumento válido a favor de los seis meses de tratamiento (71).

La duración óptima del tratamiento anticoagulante tras un primer episodio de ETV no provocada es probablemente la pregunta no contestada más importante en el manejo de la ETV. A pesar de los múltiples ensayos clínicos y estudios de cohortes publicados en los últimos quince años en las revistas de mayor impacto y de los importantes hallazgos, los clínicos continúan teniendo dudas cuando se tienen que enfrentar a la pregunta de quién debería seguir anticoagulado después de los 3-6 meses iniciales (81).

3. TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

3.1 Introducción histórica

La utilización de un fármaco anticoagulante en el tratamiento de la trombosis venosa fue referido por primera vez por Murray *et al.* (1937) y Crafoord (1937), quienes observaron una reducción del número de muertes tras la administración de heparina (89).

En el año 1946, Bauer recogió 71 casos de EP tratados con heparina, sin presentar ninguna muerte. Debido al elevado coste de la heparina intravenosa y las desventajas de las inyecciones intravenosas repetidas, se generalizó el uso de los fármacos anticoagulantes de acción prolongada del tipo de los cumarínicos. Un año después, en 1947, Allen *et al.* comunicaron 329 casos de EP tratados con heparina y un antagonista de la vitamina K, con solo una muerte. En 1959, Bauer recogió 627 casos de trombosis venosa tratados con heparina, con solo cinco muertes por EP (89).

En el año 1960, Barrit y Jordan (89) establecieron que la anticoagulación en los pacientes con una EP reducía el riesgo de muerte por embolismo y la posibilidad de recurrencia. Esta afirmación se basó en un ensayo clínico en el que se incluyeron 73 pacientes con una EP; en un grupo no se pautó anticoagulación y en el otro grupo se pautó heparina y nicumalona (Sintrom) durante un periodo de tratamiento de catorce días. De los 19 casos no tratados, cinco murieron de una EP y cinco tuvieron una recurrencia no mortal. De los 16 casos tratados con anticoagulantes, solo uno murió de una neumonía y de una hemorragia secundaria a una úlcera duodenal, no objetivándose ninguna recurrencia. Los resultados fueron tan alarmantes que se decidió no admitir más pacientes en el brazo de los no tratados.

En los años siguientes, el tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K tras el periodo inicial (después de cinco-diez días de heparina) probó su eficacia comparado con dosis bajas de heparina y con placebo (59,82,90).

Coon *et al.* (91), en el año 1969, señalaron que el tromboembolismo recurrente en las primeras doce semanas después de un ingreso hospitalario podía reducirse manteniendo la anticoagulación varios meses o más tiempo tras el

alta hospitalaria. Los autores analizaron la morbilidad derivada de las complicaciones tromboembólicas que tenían lugar durante y después del tratamiento anticoagulante en pacientes con TVP y EP, entre los años 1945 y 1964. Calcularon una tasa de complicaciones tromboembólicas dentro de las doce primeras semanas tras el alta hospitalaria de un 4,6 % en un primer grupo formado por pacientes que tras el alta hospitalaria continuaban el tratamiento anticoagulante, un 7,2 % en un segundo grupo formado por pacientes que completaban el tratamiento dentro del Hospital sin recibir anticoagulación tras el alta y un 12,5 % en un tercer grupo en el que se incluían los pacientes en los que el tratamiento intrahospitalario debía suspenderse por sangrado, necesidad de cirugía, o toxicidad. Estos autores en los 10-15 años previos, cuando había sido posible, habían mantenido la anticoagulación varios meses tras el alta hospitalaria.

Langersted *et al.* (92) publicaron, en 1985, un ensayo clínico randomizado de tratamiento a largo plazo, en el que se incluyeron 51 pacientes con una TVP sintomática de las venas de la pantorrilla. De ellos, 23 pacientes recibieron warfarina durante tres meses y 28 no recibieron warfarina. En los primeros 3 meses, se evidenció la recurrencia en 8 pacientes del grupo control y en ningún paciente del grupo de tratamiento ($p < 0,01$). Después de un año, 22 de 23 pacientes en el grupo de warfarina no habían tenido recurrencia, comparado con 19 de 28 en el grupo control ($p < 0,02$).

Quedó así probada la eficacia del tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K tras el periodo inicial (59,82). Sin embargo, la duración óptima de la profilaxis secundaria es un tema de debate que no ha sido resuelto por completo en la actualidad.

3.2 Estudios que comparan diferentes duraciones e intensidades del tratamiento con antagonistas de la vitamina K en pacientes con ETV (tablas 2, 3 y 4)

En el tratamiento de la ETV se distinguen tres periodos. Se describe una fase inicial de tratamiento (0 a ~ 7 días), seguida de un tratamiento a largo plazo (~7 días a ~ 3 meses) y posteriormente de un tratamiento extendido (a partir de los tres meses) (59) (figura 2).

Así, se considera tratamiento a largo plazo (con antagonistas de la vitamina K (59), heparina de bajo peso molecular (59), dabigatran (59), rivaroxaban (59), apixaban (93,94) o edoxaban (95)), el que tiene lugar después del tratamiento inicial (por ejemplo después de la anticoagulación parenteral o la terapia trombolítica). Rivaroxaban (59) y apixaban (93) no precisan terapia inicial parenteral (59).

El tratamiento a largo plazo de la ETV tiene dos objetivos. Por un lado, completar el tratamiento del episodio agudo de ETV y, por otro, prevenir nuevos episodios de ETV que no se encuentran directamente relacionados con el episodio agudo (59).

En la fase más precoz del tratamiento a largo plazo (los primeros tres meses), predomina el tratamiento del evento agudo; en la fase más tardía (después de los tres primeros meses), predomina la prevención de nuevos episodios de ETV (59).

El término anticoagulación extendida se refiere a la anticoagulación que se prolonga más allá de los tres meses del evento agudo sin tener una fecha de fin programada. Sin embargo, es preciso realizar revisiones periódicas de la indicación de anticoagulación extendida, por ejemplo anualmente, reevaluando el riesgo de sangrado y las preferencias del paciente (59).

En la evaluación del tratamiento anticoagulante, existen una serie de motivos por los que se acepta incluir en un mismo estudio pacientes con una TVP y con una EP, y por los que se acepta también extrapolar la evidencia obtenida en una forma de presentación (por ejemplo, TVP) a la otra forma de presentación (por ejemplo, EP). Lo primero, la mayoría de los pacientes con una TVP sintomática también tienen una EP (sintomática o asintomática), y la mayoría de los pacientes con EP sintomática también tienen una TVP (sintomática o asintomática) (96,97). En segundo lugar, en los ensayos clínicos las estimaciones de eficacia y seguridad han sido similares en pacientes con TVP o en EP aislada, y en aquellos con TVP y EP concomitante.

Existen, sin embargo, diferencias importantes en los pacientes que debutan con una EP y en los que lo hacen con una TVP, que justifican el realizar determinadas consideraciones con respecto al tratamiento de la EP. En primer lugar, el riesgo de muerte precoz (dentro del primer mes) por la ETV debido al

evento agudo inicial es mucho mayor en pacientes que debutan con una EP que en los que lo hacen con una TVP (77); esta diferencia quizás pueda justificar un tratamiento inicial más agresivo en la EP que en la TVP (por ejemplo tratamiento fibrinolítico, inserción de filtro en la cava, anticoagulación más intensiva...). En segundo lugar, la recurrencia en forma de EP es alrededor de tres veces más probable que tenga lugar cuando el evento inicial es una EP que cuando es una TVP (alrededor del 60 % después de una EP *vs* 20 % después de una TVP) (77,96,98). En tercer lugar, la complicación a largo plazo de la EP es el deterioro cardiorrespiratorio, principalmente debido a la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Estas diferencias son muy importantes al tener en cuenta determinados tratamientos como la fibrinólisis en pacientes que presentan una TVP o una EP (59).

Debido al riesgo continuo de hemorragia y a las incertidumbres existentes sobre el riesgo de recurrencia de la ETV, surge la discusión sobre la duración adecuada del tratamiento anticoagulante oral. Numerosos estudios han comparado los riesgos y los beneficios de distintas duraciones del tratamiento con antagonistas de la vitamina K (82).

Un estudio retrospectivo de Coon y Willis (99), publicado en 1973, evaluó la tasa de recurrencias de tromboembolismo venoso en un amplio y diverso grupo de 1539 pacientes, con un seguimiento variable desde unos pocos días hasta más de quince años. Se observó que el riesgo de recurrencia tras el alta hospitalaria caía de forma exponencial, estabilizándose a los tres años. Así, los autores recomendaban mantener el tratamiento con warfarina durante un mínimo de cuatro meses.

Numerosos estudios randomizados realizados entre 1972 y 1988 abordaron la duración de la profilaxis secundaria (100–103). A pesar de que parecían indicar que es posible acortar la duración del tratamiento anticoagulante de tres o seis meses a tres o seis semanas sin aumentar el riesgo de recurrencia, eran demasiado pequeños para alcanzar esta conclusión con seguridad. Un estudio retrospectivo publicado en 1986 por Petitti *et al.* (104), también recomendaba una reducción en la duración de la anticoagulación; sin embargo, debido a la gran variación en las duraciones del tratamiento y la ausencia de datos de los procedimientos diagnósticos, la evidencia para esa conclusión fue débil.

Numerosos estudios randomizados realizados entre los años 1992 y 2004 (62,63,70,105) abordaron también la duración de la profilaxis secundaria. Estos trabajos compararon 4-6 semanas de tratamiento frente a 3-6 meses, evidenciando menos recidivas en los periodos más largos. Este hallazgo se corroboró en un metaanálisis publicado por Pinede *et al.* (106) en el año 2000.

Estos estudios han servido de base para establecer las recomendaciones de las guías del *American College of Chest Physicians (ACCP)* del año 2012 (59), en las que se prefieren tratamientos de 3-6 meses frente a tratamientos más cortos, al encontrar que con las duraciones más cortas el descenso absoluto en el sangrado es pequeño comparado con el aumento absoluto de las recurrencias.

En los años posteriores, se fueron realizando ensayos que comparaban tres meses de tratamiento frente a seis-doce meses y tratamientos extendidos (9,11,14,15,17,107). En otros estudios se compararon dosis estándar de warfarina frente a dosis más bajas (10,18).

Agnelli *et al.* (14) publicaron, en el año 2001, un ensayo clínico en el que se comparaban tres meses frente a un año de anticoagulación oral en el tratamiento de la TVP no provocada (estudio WODIT, *Warfarin Optimal Duration Italian Trial*), con el objetivo de evaluar el beneficio a largo plazo del tratamiento extendido. La incidencia de recurrencia de ETV tras la suspensión del tratamiento fue de 5.1 por 100 pacientes-año en el grupo que recibió tres meses de anticoagulación, frente a 5.0 por 100 pacientes-año en el grupo que recibió nueve meses adicionales.

Los autores concluyeron que prolongar el tratamiento más allá de tres meses en pacientes con una TVP no provocada, más que reducir el riesgo de recurrencia de la ETV, simplemente retrasaba la recidiva hasta después de suspender la anticoagulación. La administración de anticoagulantes de forma indefinida podría extender ese beneficio inicial, pero esto también supondría un mayor riesgo de hemorragia. Los autores hacían referencia en la discusión final de su artículo a los estudios que estaban en desarrollo o se estaban planteando evaluando la estratificación del riesgo en los pacientes con ETV no provocada.

Agnelli *et al.* (15) publicaron dos años más tarde, en el 2003, el estudio WODIT-PE (*The Warfarin Optimal Duration Italian Trial in patients with*

Pulmonary Embolism), diseñado con el objetivo de evaluar el beneficio a largo plazo de la extensión del tratamiento anticoagulante oral de tres a seis meses (en la EP asociado a factores de riesgo transitorios) o a un año (en la EP no provocada).

Los autores señalaron que los pacientes con una EP tenían un riesgo de recurrencia sustancial tras la suspensión de la anticoagulación, independientemente de la duración del tratamiento. Los pacientes que recibían un tratamiento más prolongado estaban protegidos mientras se encontraban anticoagulados. El beneficio clínico durante los meses de tratamiento adicionales no se mantenía tras la suspensión de la anticoagulación.

Consideraban que la duración óptima del tratamiento anticoagulante era poco probable que fuera a ser definida por estudios que compararan dos duraciones de tratamiento; las estrategias debían centrarse en la estratificación del riesgo, que permitiría identificar a los pacientes con una alta probabilidad de recurrencia tras la suspensión del tratamiento, porque podrían ser candidatos a la anticoagulación indefinida.

Dentro del subgrupo de pacientes con EP no provocada, se observó un número similar de recurrencias en los pacientes que recibieron tres y doce meses de tratamiento. Así, la recidiva tuvo lugar en un 12.1 % de los pacientes que suspendieron el tratamiento a los tres meses, con una media de seguimiento de 31.7 meses y en un 12.2 % de los asignados a continuar doce meses en total, con una media de seguimiento de 34.8 meses, lo que supone un riesgo relativo de 0.99.

En algunos trabajos el tratamiento extendido se asoció a una reducción de las tasas de recurrencia (9,107). Cabe destacar que, en estudios observacionales previos, las dosis estándar de warfarina se asociaban con tasas de hemorragia grave entre un 5 y un 9 % anual (108–110).

Como puntos clave de estos últimos ensayos de ETV no provocada destacaremos, en primer lugar, la idea defendida por Kearon *et al.* (9) en 1999 sobre la necesidad de ampliar la anticoagulación más de tres meses en este grupo de pacientes, sin poder llegar a determinar la duración necesaria. En segundo lugar, los ensayos publicados por Agnelli *et al.* en 2001 (14) y 2003

(15), reflejan que los pacientes con ETV no provocada se encuentran protegidos mientras están recibiendo el tratamiento anticoagulante. Sin embargo, tras la suspensión de este e independientemente de la duración, reaparece un alto riesgo de recidiva.

En el año 2012, en las guías del ACCP (59), se publicó un metaanálisis de cinco ensayos que evaluaban diferentes duraciones intermedias de tratamiento (6 o 12 meses versus 3 meses) (13–15,17,111). Estos estudios encontraron que las pautas de tratamiento de seis o doce meses no disminuían de forma convincente el riesgo de recurrencia, pero incrementaban el riesgo de sangrado aproximadamente 2.5 veces.

En el año 2011, Boutitie *et al.* (71) publicaron un metaanálisis (9,14,15,17,63,70,105) en el que se analizaba el riesgo de recurrencia de la ETV durante un periodo de 24 meses tras la suspensión del tratamiento anticoagulante. En base a los resultados, los autores señalan que los tratamientos de tres meses tienen un riesgo de recurrencia tras la suspensión de la anticoagulación similar a los tratamientos más largos. Por tanto, consideran que los pacientes sin indicación de tratamiento indefinido deberían suspender los antagonistas de la vitamina K a los tres meses. El análisis de los subgrupos sugiere una posible excepción: los pacientes con ETV no provocada parecen tener un menor riesgo de recurrencia si reciben tratamientos de seis meses o más comparado con los tres meses (siendo la diferencia significativa en los primeros seis meses tras la suspensión del tratamiento).

Los pacientes con ETV no provocada tienen un riesgo de recurrencia mayor cuando suspenden el tratamiento. Varios estudios, basándose en esta observación, sugieren que estos pacientes se podrían beneficiar de recibir un tratamiento indefinido (9,17,59). Boutitie *et al.* (71), en el metaanálisis comentado, señalan que si no son anticoagulados indefinidamente, el riesgo de recurrencia podría ser mayor si fueran tratados tres meses en lugar de seis.

En el año 2012, se publicó en las guías del ACCP (59) un metaanálisis de cinco ensayos clínicos en los que se comparaba, en pacientes considerados de alto riesgo de recurrencia, la anticoagulación indefinida con antagonistas de la vitamina K frente a la suspensión del tratamiento a los tres o seis meses (9,11,12,18,107). En tres de estos ensayos clínicos solo participaron pacientes

con un primer episodio de ETV no provocada (9,11,12), en el cuarto se incluyeron también pacientes con episodios previos de ETV (18), al igual que en el quinto estudio, que además era un trabajo no centrado en ETV no provocada (107).

Según este metaanálisis, la randomización a tratamiento indefinido con anticoagulación oral con un INR objetivo de 2.5, reducía la recurrencia de la ETV al año y a los cinco años en aproximadamente un 90 %; esta reducción de la recidiva de la ETV se asoció a un aumento de la hemorragia grave al año y a los cinco años de 2.6 veces. En ausencia de ensayos clínicos potentes que evalúen la letalidad de la recurrencia y del sangrado, asumen que un 3.6 % de las recurrencias tromboembólicas y un 11.3 % de los hemorragias graves fueron fatales (59).

Así, en las guías del ACCP publicadas en el año 2012 (59) y en las publicadas en el 2016 (112), la decisión de prolongar el tratamiento más allá de los tres meses en un primer episodio de ETV no provocada se estratifica según el riesgo de hemorragia grave.

En el año 2014, Middeldorp *et al.* (82) presentaron un metaanálisis de once estudios, publicados entre 1995 y 2009, en los que se evaluaba la duración del tratamiento con antagonistas de la vitamina K (9,13–15,17,18,62,70,105,107,113), actualizado por los mismos autores en una revisión del año 2015 (114).

El análisis de los datos combinados de estos estudios mostró una reducción estadísticamente significativa en las recurrencias tromboembólicas durante el periodo de tratamiento largo (comparado con los tratamientos cortos) y una diferencia estadísticamente no significativa en la incidencia de recurrencia de la ETV tras la suspensión de los anticoagulantes orales y hasta el fin del seguimiento.

El tratamiento anticoagulante a largo plazo se asoció a un aumento estadísticamente significativo de la hemorragia grave durante el tratamiento prolongado y durante el periodo completo de seguimiento (lo cual incluye tras la suspensión de la anticoagulación).

Con respecto a la mortalidad, el análisis combinado de los datos reflejó que el tratamiento prolongado se había asociado a una reducción no

estadísticamente significativa de la mortalidad durante el periodo de tratamiento prolongado y durante el periodo completo de estudio.

Los autores del metaanálisis destacan que dados los estrictos criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos randomizados, la evidencia es aplicable solo a pacientes sin riesgo elevado de hemorragia, ya que probablemente los pacientes en la vida real sangren más.

Concluyen que el tratamiento prolongado con antagonistas de la vitamina K reduce el riesgo de recurrencia de la ETV mientras se mantiene la anticoagulación, con independencia del tiempo transcurrido desde el evento tromboembólico inicial. Sin embargo, el riesgo absoluto de recurrencia de la ETV disminuye a lo largo del tiempo. Se describe, además, un aumento sustancial de las complicaciones hemorrágicas en los pacientes que reciben tratamiento prolongado, objetivándose una disminución de la mortalidad no significativa.

Debido a estos resultados, los autores señalan que probablemente el tratamiento de por vida no esté indicado, dada la disminución del riesgo absoluto de recurrencia a lo largo del tiempo y la persistencia del riesgo de sangrado.

En el año 2015, Couturand *et al.* (115) publicaron un ensayo clínico randomizado, doble ciego, en el que incluyeron pacientes con un primer episodio de EP no provocada tratados durante seis meses ininterrumpidamente con un antagonista de la vitamina K, aleatorizados a continuar con warfarina o con placebo durante 18 meses más (PADIS-PE).

Durante el periodo de 18 meses de tratamiento, se observó una reducción relativa del objetivo primario (variable compuesta recurrencia tromboembólica o hemorragia grave) del 78 % a favor de la warfarina, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Durante el periodo completo de seguimiento (41 meses de media) esta diferencia no fue significativa.

Los autores concluyen que en pacientes con un primer episodio de EP no provocada que han sido tratados seis meses, 18 meses adicionales de tratamiento con warfarina reducen la variable compuesta recurrencia-hemorragia grave comparado con placebo. Sin embargo, este beneficio no se

mantiene tras la suspensión del tratamiento anticoagulante. Sus resultados sugieren que estos pacientes precisan profilaxis secundaria a largo plazo.

Este último ensayo clínico ha sido incluido en un metaanálisis recogido en las últimas guías del ACCP, publicadas en 2016 (112), en el que se comparan 6, 12 o 24 meses versus 3 o 6 meses de tratamiento. En este metaanálisis de 8 estudios en los que se incluyen poblaciones heterogéneas (no centrado en ETV no provocada), se calcula un riesgo relativo de recurrencia con los tratamientos largos menor pero no estadísticamente significativo (RR 0.88, IC 95 %, 0.71-1.09), con un riesgo de hemorragia grave mayor pero no estadísticamente significativo (RR 1.78 , IC 95 %, 0.95-3.34) y con un riesgo de mortalidad superior pero tampoco significativo (RR 1.39, IC 95 %, 0.91-2.12).

Pero como hemos comentado, encontrar el equilibrio entre riesgo de recurrencia y riesgo de sangrado no es siempre sencillo.

El tratamiento con antagonistas de la vitamina K ha sido hasta ahora la base del tratamiento extendido.

Los anticoagulantes de acción directa en el tratamiento de la ETV parecen ser tan eficaces como la warfarina, con menor riesgo de hemorragia (93,94,116,117), siendo, por este motivo, una opción interesante para el tratamiento extendido (94,118,119).

Se han publicado tres estudios comparando el tratamiento extendido con los anticoagulantes de acción directa frente a placebo [rivaroxaban (119), dabigatran (118), apixaban (94)], mostrando una reducción de al menos el 80 %, con un riesgo moderado de sangrado. Sin embargo, estos estudios incluyeron poblaciones muy heterogéneas (no limitados a ETV no provocada) y solo siguieron a los pacientes durante 6 o 12 meses, lo que limita las implicaciones de sus resultados en el tratamiento extendido de la ETV (112).

La aparición de los anticoagulantes de acción directa puede inclinar la balanza en muchas ocasiones y aumentar así el número de pacientes que reciben tratamiento extendido.

Si la profilaxis secundaria se debe hacer con antagonistas de la vitamina K, con anticoagulantes de acción directa o con aspirina, o si debe adaptar a los

factores de riesgo individuales del paciente, es una tema que está todavía en estudio (115).

3.3 Recomendaciones actuales

Las guías del ACCP (112) publicadas en el año 2016, en los pacientes con una EP o una TVP de miembro inferior proximal secundaria a cirugía, recomiendan tratamiento anticoagulante durante tres meses antes que tratamientos más cortos, tratamientos más largos limitados en el tiempo (6, 12 o 24 meses) o tratamientos extendidos (grado de recomendación 1B).

En los pacientes con una EP o una TVP de miembro inferior proximal secundaria a un factor de riesgo transitorio no quirúrgico, recomiendan tratamiento anticoagulante durante tres meses antes que tratamientos más cortos y antes que tratamientos por periodos más largos limitados en el tiempo (6, 12 o 24 meses) (grado de recomendación 1B). Sugieren tres meses de tratamiento antes que tratamiento extendido si existe riesgo bajo o moderado de hemorragia (grado de recomendación 2B) y recomiendan tratamiento durante tres meses por encima de tratamiento extendido si el riesgo de sangrado es alto (grado de recomendación 1B).

En los pacientes con TVP o EP y cáncer activo, si el riesgo de hemorragia no es alto, recomiendan tratamiento extendido antes que tres meses de tratamiento (grado de recomendación 1B). Si el riesgo es alto, sugieren tratamiento extendido antes que tres meses de anticoagulación (grado de recomendación 2B).

En los pacientes con un primer episodio de ETV no provocada (TVP distal cuando se decide pautar anticoagulación, TVP o proximal, EP), recomiendan mantener la anticoagulación al menos tres meses, antes que tratamientos más cortos (grado de recomendación 1B); recomiendan, así mismo, tres meses de tratamiento antes que tratamientos más largos limitados en el tiempo (6, 12 o 24 meses) (grado de recomendación 1B). En los pacientes con TVP proximal o EP que tienen un riesgo moderado o bajo de hemorragia, sugieren tratamiento extendido (sin fecha de fin programado) antes que tres meses de tratamiento (grado de recomendación 2B); si el riesgo de sangrado es alto, recomiendan tres meses de anticoagulación antes que tratamientos extendidos (grado de recomendación 1B).

En los pacientes con un segundo episodio de ETV no provocada, recomiendan tratamiento extendido más allá de los tres meses si el riesgo de hemorragia es bajo (grado de recomendación 1B), sugieren tratamiento extendido más allá de los tres meses si el riesgo de sangrado es moderado (grado de recomendación 2B), y sugieren solo tres meses de tratamiento si el riesgo de sangrado es alto (grado de recomendación 2B).

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología publicadas en el 2014 (120) señalan que basándose en el equilibrio entre el riesgo de recurrencia de la ETV y el de hemorragia, los pacientes con EP no provocada deberían recibir tratamiento con antagonistas de la vitamina K durante al menos 3 meses. Después de este periodo, habría que considerar la terapia de anticoagulación indefinida para pacientes con una primera TVP o EP proximal no provocada y bajo riesgo de sangrado, siempre que coincida con las preferencias del paciente. Señalan que el término «anticoagulación indefinida» no es sinónimo de «tratamiento de por vida», simplemente indica que la duración del tratamiento no se puede definir a los 3 meses del episodio agudo. En estos pacientes, habría que revalorar periódicamente la opción de retirar el tratamiento anticoagulante, basándose en el equilibrio dinámico entre los riesgos de recurrencia y de hemorragia. Se recomienda el tratamiento de por vida para la mayoría de los pacientes con una segunda TVP o EP no provocada.

4. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE RECURRENCIA. VARIABLES SIMPLES Y MODELOS DE PREDICCIÓN DE RIESGO

Como comentamos previamente, en los pacientes con un primer episodio de ETV no provocada, las guías del ACCP publicadas en el año 2016 (112) sugieren tratamiento extendido en pacientes con un riesgo bajo o moderado de hemorragia (grado de recomendación 2B) y recomiendan 3 meses de tratamiento en los de riesgo alto de sangrado (grado de recomendación 1B).

Numerosos estudios han encontrado que los pacientes con ETV no provocada tienen más del doble de riesgo de recurrencia que los pacientes con ETV secundaria a un factor de riesgo temporal (16,61,64–67,70,79). Si los pacientes con ETV no provocada deben continuar anticoagulados o no de por vida constituye un tema de debate (59,72).

Si pudiéramos estratificar el riesgo de recurrencia de los pacientes con un primer episodio de ETV no provocada, en los que tuvieran menor riesgo se podría suspender el tratamiento anticoagulante, mientras que aquellos pacientes con mayor riesgo podrían continuar anticoagulados (121).

Para ello se disponen de dos tipos de herramientas. En primer lugar, herramientas basadas en una variable simple (d-dímeros, trombosis venosa residual, localización de la trombosis, sexo, síndrome posttrombótico...) y, en segundo lugar, herramientas basadas en agrupaciones de variables en forma de reglas de decisión clínica.

4.1 Variables simples

a) D-dímeros

Una estrategia para identificar el riesgo de recurrencia de la ETV no provocada es la determinación de los d-dímeros, que constituyen un producto de la degradación de la fibrina y un marcador de la activación de la coagulación.

El riesgo de recurrencia es mayor en los pacientes con ETV no provocada con d-dímeros elevados tras la suspensión del tratamiento (122–124).

Sin embargo, si la determinación de los d-dímeros tras la finalización del tratamiento debería utilizarse para decidir quiénes continúan anticoagulados y quiénes no, es todavía un tema en estudio (121).

Palareti *et al.* (12) publicaron en el año 2006 el estudio PROLONG, con el objetivo de evaluar el papel de los d-dímeros en la indicación de continuar la anticoagulación en pacientes con un primer episodio de TVP o EP no provocada tratados al menos tres meses. En este estudio, se solicitaron d-dímeros un mes después de suspender el tratamiento; en aquellos pacientes con un valor normal se mantuvo suspendida la anticoagulación; los pacientes con una determinación de d-dímeros anormal al mes fueron aleatorizados a reiniciar o no la anticoagulación.

La tasa de recurrencia fue significativamente superior en los pacientes con d-dímeros anormales al mes que no reiniciaron la anticoagulación con respecto a la de los pacientes que si reiniciaron el tratamiento (HR ajustado 4,26; IC 95 %, 1.23 a 14.6, $p = 0.02$) y con respecto a la de los pacientes que mantuvieron d-dímeros normales (HR ajustado 2.27; IC 95 %, 1.15 a 4.46, $p = 0.02$). Las tasas de recurrencia no variaron de forma significativa entre los pacientes con d-dímeros normales al mes de suspender la anticoagulación y aquellos con d-dímeros anormales en los que se reinició el tratamiento, aunque se observó una tendencia a favor de este último grupo.

Los investigadores encontraron, por tanto, un claro beneficio en continuar la anticoagulación en los pacientes en los que los d-dímeros determinados un mes después de la suspensión del tratamiento eran anormales. El mantenimiento de la anticoagulación en los pacientes con d-dímeros anormales también redujo significativamente el riesgo de recurrencia durante un periodo de seguimiento extendido de 2.55 años (124).

Según los investigadores, el riesgo-beneficio de continuar la anticoagulación en pacientes con d-dímeros normales al mes todavía era dudoso (12). A pesar de que los d-dímeros normales tras la suspensión del tratamiento, en pacientes con ETV no provocada, podrían servir para identificar a un subgrupo de pacientes con bajo riesgo de recurrencia, falta por definir el menor riesgo de recurrencia aceptable, que haría desaconsejable continuar un tratamiento anticoagulante (124).

En el año 2010 Cosmi *et al.* (125) publicarían el ensayo PROLONG II, en el que se evaluó la utilidad de repetir la determinación de d-dímeros en pacientes que hubieran completado al menos seis meses de anticoagulación por un primer episodio de ETV no provocada y tuvieran una determinación normal al mes de

suspender el tratamiento. Para ello, se realizaron determinaciones seriadas de d-dímeros (cada dos meses) a lo largo de un año, con el objetivo de valorar su evolución y la relación con las recurrencias tardías.

En la mayoría de los pacientes con d-dímeros normales al mes de suspender la anticoagulación (66 %), estos permanecieron normales en determinaciones posteriores, siendo en este grupo la tasa de recurrencia después de los 90 días baja (2.9 por 100 pacientes-año). Un 14 % de los pacientes con d-dímeros iniciales normales al mes de suspender la anticoagulación, tuvo una determinación anormal a los tres meses y en controles posteriores, describiéndose en ellos un riesgo de recurrencia mayor que el encontrado en los pacientes en los que la determinación de d-dímeros fue normal a los 90 días y posteriormente (HR ajustado 7.9; IC 95 %, 2.08-30.0, $p = 0.002$).

Un 20 % de los pacientes con d-dímeros normales al mes de suspender la anticoagulación tuvo una determinación anormal después de los tres meses. En estos pacientes, en los que los d-dímeros se positizaron después de los 90 días, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de recurrencia con respecto al observado en los pacientes con d dímeros persistentemente normales a los tres meses (HR ajustado 2.62; IC 95 %; 0.68-10.1, $p 0.161$).

En base a los resultados, los autores sugirieron que el repetir la determinación de d-dímeros en los pacientes con un primer episodio de ETV no provocada, especialmente en los tres primeros meses tras la suspensión de los antagonistas de la vitamina K, podría identificar un subgrupo con bajo riesgo de recurrencia que quizá no precisara continuar el tratamiento anticoagulante. Sin embargo, los autores señalan que todavía falta por definir el menor riesgo de recurrencia aceptable que justificaría la suspensión de la anticoagulación.

Douketis *et al.* (122), en el año 2010, publicaron un metaanálisis de siete estudios prospectivos (12,79,126–130) en los que se investigaba, en pacientes con un primer episodio de ETV no provocada, la asociación entre d-dímeros, medidos tras suspender la anticoagulación, y la recurrencia de la ETV.

En este metaanálisis, el riesgo de recurrencia fue mayor en los pacientes con d-dímeros positivos (HR 2.59; IC 95 %, 1.90 a 3.52, $p < 0.001$).

Encontraron que la recurrencia de la ETV tenía lugar en un 0.5 % de los pacientes antes de la determinación de d-dímeros, lo cual está en consonancia con la tasa de recurrencia del 1 % en el mes inicial tras la suspensión de la anticoagulación descrita por otros investigadores (131). Los autores se plantearon la importancia del momento de la determinación de d-dímeros; la determinación muy precoz puede no reflejar la activación de la coagulación, por el efecto neutralizante de la anticoagulación previa sobre el nivel de d-dímeros; por el contrario, la determinación tardía puede exponer al paciente a un riesgo de recurrencia tras la suspensión del tratamiento.

Los autores del metaanálisis concluyeron que, en pacientes con ETV no provocada en los que se determinan d-dímeros tras suspender la anticoagulación, el momento de la determinación (menos de tres semanas, de 3 a 5 semanas o más de 5 semanas), la edad del paciente (>65 años), y el test utilizado (con distintos puntos de corte), no afectan a la capacidad de los d-dímeros para diferenciar pacientes con un riesgo alto y bajo de recurrencia de la ETV. Sin embargo, consideran que es razonable realizar la determinación cuatro semanas después de suspender la anticoagulación para minimizar el riesgo de recurrencia en espera de los resultados.

Estudios futuros podrán identificar puntos de corte específicos en los ancianos que minimicen la proporción de pacientes con d-dímeros positivos, manteniendo la capacidad para determinar el riesgo de recurrencia.

En un estudio publicado en el año 2014 (132), se utiliza el d-dímero ajustado a edad ($\text{edad} \times 10$ en los pacientes de 50 años o más) en vez de valores absolutos de d-dímeros en el diagnóstico de la EP en urgencias, demostrando la utilidad de este abordaje. Sin embargo, en otro estudio retrospectivo publicado en el año 2016, en el que se incluyeron 1649 pacientes con probabilidad baja o moderada de TVP y EP, la proporción de pacientes con resultado negativo no fue diferente cuando se realizó o no el ajuste de dímeros en función de la edad; estos resultados, por tanto, no apoyarían la utilización de puntos de corte más elevados conforme avanza la edad (133). Queda por establecer, además, el papel del d-dímero ajustado a edad en la evaluación del riesgo de recurrencia (132).

En enero de 2015, Kearon *et al.* (121) publicaron un estudio prospectivo multicéntrico en el que se incluyeron 410 pacientes de 75 años o menos con

un primer episodio de TVP o EP sintomática no provocada que hubieran completado de 3 a 7 meses de warfarina, con una media de seguimiento de 2.2 años.

Se realizó una primera determinación de d-dímeros en todos los pacientes mientras estaban recibiendo tratamiento anticoagulante (mediante un método cualitativo, *Clearview Simplify assay*). Los pacientes con d-dímeros positivos continuaron anticoagulados indefinidamente, no realizándose una nueva determinación. En los pacientes con d-dímeros negativos se suspendió la anticoagulación, realizándose una nueva determinación al mes. Si en este segundo control los d-dímeros eran positivos, se reiniciaba el tratamiento anticoagulante; si eran negativos, se suspendía de forma indefinida.

Después de haberse iniciado el estudio, surgieron otros trabajos que indicaban que entre los pacientes con ETV no provocada con d-dímeros negativos al mes de suspender el tratamiento, los hombres tenían mayor riesgo de recurrencia que las mujeres, y que las mujeres con ETV asociada a tratamiento estrogénico en las que se interrumpía el tratamiento tenían un riesgo de recurrencia menor que las mujeres con ETV no asociada al tratamiento con estrógenos (122,123). En base a estos datos, los autores establecieron tres grupos comparativos: hombres, mujeres con ETV durante el tratamiento estrogénico (tratamiento que se suspendía) y mujeres con ETV sin tratamiento estrogénico previo.

La tasa de recurrencia en los pacientes con dos determinaciones negativas de d-dímeros que no reiniciaron la anticoagulación fue de 9.7 % por paciente-año en hombres, 5.4 % por paciente-año en mujeres con ETV no asociada a tratamiento estrogénico y 0.0 % por paciente-año en mujeres con ETV asociada a tratamiento hormonal ($p = 0.072$ para la diferencia entre hombres y mujeres sin tratamiento estrogénico; $p = 0.02$ para la diferencia entre mujeres con y sin tratamiento estrogénico; $p < 0.001$ para la diferencia entre hombres y mujeres con tratamiento estrogénico).

En base a los resultados, los autores encontraron un elevado riesgo de recurrencia en los hombres con un primer episodio de ETV no provocada con d-dímeros negativos tras la suspensión del tratamiento, por lo que concluyeron que el riesgo de recurrencia no era suficientemente bajo para justificar la suspensión de la anticoagulación en hombres. Sin embargo, el

riesgo de recurrencia en mujeres con d-dímeros negativos si puede ser suficientemente bajo para justificar la retirada del tratamiento. Añaden que la ETV que desarrollan las mujeres estando en tratamiento con estrógenos debería ser considerada como provocada por un factor de riesgo reversible, pudiéndose suspender el tratamiento sin realizar determinación de d-dímeros.

Como limitaciones en este estudio los autores destacan, en primer lugar, la falta de potencia para determinar la tasa de recurrencia en cada uno de los subgrupos, lo que lleva a la imprecisión en los subgrupos de mujeres. En segundo lugar, los resultados pueden no ser extrapolables a otros métodos de determinación d-dímeros.

En los estudios de Kearon *et al.* (121) y Palareti *et al.* (134) (este último será comentado posteriormente), menos de un 5 % de los pacientes tuvieron unos d-dímeros positivos estando en tratamiento anticoagulante, lo cual sugiere que es razonable no realizar esta determinación, y solicitar d-dímeros tras la suspensión de la anticoagulación.

Vemos, por lo tanto, que existen todavía muchas dudas sobre cómo se deben utilizar los d-dímeros en la toma de decisiones sobre la duración del tratamiento en los pacientes con ETV no provocada (68).

b) Trombosis venosa residual

Los datos existentes sobre la capacidad de predicción de la recurrencia de la trombosis venosa residual son contradictorios (13,135,136).

Siragusa *et al.* (13) publicaron, en el año 2008, el ensayo DACUS (*Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography*). En este ensayo se incluyeron pacientes con un primer episodio de TVP proximal no provocada y provocada tratados con anticoagulación oral tres meses. Aquellos con trombosis venosa residual en la ecografía fueron asignados aleatoriamente a suspender la anticoagulación o a continuar el tratamiento nueve meses adicionales. En los pacientes sin trombosis residual se suspendió la anticoagulación. Se realizó un seguimiento de por lo menos un año tras la suspensión del tratamiento.

De los 78 pacientes sin trombosis venosa residual, solo uno tuvo una recurrencia. El HR de los pacientes con trombosis residual frente a pacientes sin trombosis residual fue de 24.9 % (IC 95 %, 3.4-183.6, $p = 0.002$).

Según los autores, la ausencia de trombosis venosa residual identificaba a un grupo de pacientes con bajo riesgo de recurrencia, en los que se podría suspender la anticoagulación de forma segura.

En el año 2009, Prandoni *et al.* (135) publicaron el ensayo AESOPUS (*Ultrasound Findings to Adjust the Duration of Anticoagulation*) que comparaba la duración predefinida de la anticoagulación con la duración flexible, en función de la existencia o no de trombosis residual en la TVP.

En el subgrupo de pacientes con ETV no provocada, el HR ajustado duración fija-duración flexible de tratamiento fue de 0.61 (IC 95 %, 0.36 a 1.02).

Los autores concluyen que el ajustar la duración de la anticoagulación en pacientes con TVP proximal en función de los hallazgos ecográficos reduce el riesgo de recurrencia comparado con una duración predeterminada. Sin embargo, reconocen varias limitaciones en su estudio, entre las que se encuentran el hecho de que no se trate de un estudio doble ciego comparado con placebo, un tamaño muestral no suficiente para detectar diferencias en la hemorragia grave o eficacia de la intervención en pacientes con TVP no provocada o secundaria y la duración predeterminada de seis meses en la ETV no provocada, que no permite saber cuáles hubieran sido los resultados con duraciones más prolongadas.

En el año 2011, Carrier *et al.* (136) publicaron una revisión de catorce estudios (9,10,13,105,130,135,137-144) que incluían pacientes con TVP en los que se había evaluado la trombosis venosa residual mediante ecografía (nueve estudios de cohortes y cinco ensayos randomizados). Solo cinco de estos estudios incluían exclusivamente pacientes con ETV no provocada; siete de los trabajos incluían pacientes con ETV tanto provocada como no provocada.

La presencia de trombosis venosa residual no se asoció a un aumento significativo del riesgo de recurrencia de la ETV en pacientes con TVP no provocada en los que se suspendió la anticoagulación en el momento de la evaluación de la trombosis residual (OR 1.24, IC 95 % 0.9-1.7). Sin embargo,

la presencia de trombosis venosa residual se asoció a un aumento significativo de recurrencia de la ETV en todos los pacientes con TVP, provocada y no provocada (OR 1.5, IC 95 %, 1.1-2).

En base a estos resultados, los autores concluyeron que la trombosis venosa residual se asociaba a un riesgo aumentado de recurrencia de la ETV en pacientes con un episodio de la TVP (provocada o no provocada). Sin embargo, su papel en la evaluación del riesgo de recurrencia de la ETV en pacientes con TVP no provocada en los que se suspende la anticoagulación sigue siendo dudoso. Se requieren más estudios prospectivos para determinar la importancia de la trombosis venosa residual como factor predictor de recurrencia en pacientes con TVP no provocada. Los autores destacan la falta de estandarización en la evaluación de la trombosis venosa residual y la variabilidad interobservador.

c) D-dímeros y trombosis venosa residual

En el año 2014, Palareti *et al.* (134) publicaron el estudio DULCIS (*D-dimer and ULtrasonography in Combination Italian Study*), en el que investigó si en los pacientes con recanalización venosa o carga trombótica estable, la existencia de d-dímeros persistentemente negativos podía identificar a los que tenían bajo riesgo de recurrencia.

Realizaron un estudio de cohortes prospectivo en el que se seleccionaron pacientes con un primer episodio de TVP proximal de miembros inferiores y/o EP que habían recibido al menos 3 meses de anticoagulación (12 meses en aquellos con trombosis residual). Los eventos fueron no provocados o asociados a un factor de riesgo débil. Aquellos con d-dímeros positivos iniciales continuaron anticoagulados, mientras que en aquellos con d-dímeros negativos se suspendió el tratamiento, realizándose determinaciones periódicas de d-dímeros hasta los tres meses (a los 15, 30, 60 y 90 días), recomendando reiniciar la anticoagulación si los d-dímeros se positivizaban.

Los autores concluyeron que, en base a la existencia de d-dímeros persistentemente negativos, la anticoagulación podía ser suspendida en más de un 50 % de pacientes con ETV no provocada o asociada a un factor de riesgo débil. Las tasas de recurrencia descritas en estos pacientes (3 por 100 pacientes-año, IC 95 %, 2.0-4.4) se encontraban por debajo de las tasas

consideradas como aceptables para justificar la suspensión de la anticoagulación (145). En pacientes con d-dímeros negativos, los eventos fueron significativamente más frecuentes en mayores de 70 años y en pacientes con ETV no provocada que en pacientes con ETV secundaria. No se detectaron diferencias entre hombres y mujeres, con d-dímeros positivos ni negativos.

En los pacientes con d-dímeros positivos que no reiniciaron la anticoagulación, la tasa de recurrencia fue mayor en aquellos en los que los d-dímeros se positivizaron dentro del primer mes tras la suspensión de la anticoagulación que en aquellos en los que se positivizaron después; sin embargo, la diferencia no alcanzó significación estadística.

Recientemente, en el año 2017, Prandoni *et al.* (146) publicaron un estudio en el que se evaluó el papel de la trombosis venosa residual y de la seriación de d-dímeros en el tratamiento de los pacientes con un primer episodio de TVP proximal. Se incluyeron 620 pacientes con un primer episodio de TVP proximal, tratados por lo menos 3 meses. 483 de ellos tenían una TVP no provocada y 137 una TVP asociada a factor de riesgo menor (como artroscopia, cirugía menor laparoscópica, inmovilización breve, viaje o tratamiento hormonal). A los pacientes con trombosis venosa residual se les sugirió continuar anticoagulados indefinidamente. En los pacientes en los que se objetivó recanalización venosa (a los 3 meses o a los 6,12,18 o 24 meses) se realizó determinación de dímeros, manteniendo el tratamiento anticoagulante si estos eran positivos. En los pacientes con recanalización venosa y d-dímeros negativos se suspendió la anticoagulación, realizando nueva determinación de d-dímeros al mes y a los tres meses e indicándose reiniciar el tratamiento si estos se positivizaban. Encontraron una tasa anual de recurrencia de la ETV de 3.6 % paciente-año (IC 95 %, 2.6 a 4.9), por debajo del 5 %, límite considerado como aceptable por el subcomité para el control de la anticoagulación de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (145). La tasa fue mayor en los pacientes con TVP no provocada (4.1 %, IC 95 %, 2.9 a 5.7) que en los pacientes con TVP asociada a factor de riesgo menor (2.2 %; IC 95 %, 1.1 a 4.5), y mayor en hombres (4.5 %, IC 95 %, 3.1 a 6.6) que en mujeres (2.4 %, IC 95 %, 1.4 a 3.9), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.13$ y 0.26 respectivamente). Un 65 % de las recurrencias tuvo lugar el primer año, siendo la tasa al año en hombres

con TVP no provocada de 7.3 % (IC 95 %, 4.6 a 11.4), en mujeres con TVP no provocada 3.8 % (IC 95%, 1.7 a 8.0), en hombres con factores de riesgo débil 4.4 % (IC 95 %, 1.2 a 14.8) y en mujeres con factores de riesgo débil 1.3 % (IC 95 %, 0.2 a 6.8).

Los autores concluyeron que la suspensión de la anticoagulación en base a la trombosis residual y los d-dímeros suponía una tasa de recurrencia menor del 5 %, valor definido como aceptable (145). Sin embargo, en los pacientes con TVP no provocada el intervalo de confianza superaba ese valor tanto en hombres como en mujeres. Destacaron los autores la elevada tasa de recurrencia al año en hombres con TVP no provocada (más del 7 %), por lo que consideraron aceptable suspender la anticoagulación en las mujeres y en hombres con factores de riesgo débiles, pero no en hombres con TVP no provocada.

d) Sexo

El sexo masculino se considera un factor de riesgo de recurrencia de la ETV (59).

Tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, numerosos estudios han observado una menor tasa de recurrencia de la ETV en mujeres que en hombres (78,147-151).

En el año 2004, Kyrle *et al.* (78) publicaron un estudio prospectivo de pacientes con ETV no provocada, en el que a los cinco años de suspender el tratamiento anticoagulante, se comunicó una probabilidad de recurrencia de la ETV de un 30.7 % en hombres, comparado con un 8.5 % en mujeres ($p < 0.001$).

En el año 2006, McRae *et al.* (149) publicaron un metaanálisis de quince estudios (nueve ensayos clínicos randomizados y seis estudios observacionales). Al analizar únicamente pacientes con ETV no provocada (11 estudios), el riesgo relativo de recurrencia en hombres comparado con mujeres fue de 1.5 (IC 95 %, 1.1-1.9, $p = 0.005$).

En el año 2011, Douketis *et al.* (123) publicaron un metaanálisis de siete estudios prospectivos que tenía como objetivo determinar el efecto del sexo en el riesgo de recurrencia. En los pacientes con un primer episodio de ETV no

provocada, los hombres tuvieron un riesgo de recurrencia 2.2 veces mayor que las mujeres. Al excluir a las mujeres con ETV asociada a tratamiento hormonal, el riesgo se mantuvo 1.8 veces mayor en hombres que en mujeres.

En el año 2012, Tagalakis *et al.* (150) publicaron un estudio en el que incluyeron una cohorte de 55 314 pacientes con ETV provocada y no provocada. Al analizar únicamente los casos de ETV no provocada (18 240 pacientes), calcularon un riesgo de recurrencia hombre/mujer de 1.19 (IC 95 %, 1.09-1.30). Esta diferencia se mantenía al excluir del análisis a las mujeres con ETV asociada a embarazo o tratamiento hormonal.

e) Sexo y d-dímeros

Como comentamos previamente, los hombres tienen un 75 % más de riesgo de recurrencia de la ETV que las mujeres (riesgo aumentado 1.75 veces). Además, los pacientes con d-dímeros positivos tienen aproximadamente el doble de riesgo de recurrencia que aquellos con dímeros negativos. El valor predictivo de estos dos factores parece sumarse. Así, el riesgo de recurrencia de la ETV en mujeres con un d-dímero postratamiento negativo parece similar al riesgo estimado para pacientes con una TVP proximal o una EP provocada por un factor de riesgo menor transitorio (aproximadamente un 15 % a los 5 años). Por tanto, el argumento para mantener la anticoagulación en ellas no es sólido, sugiriendo que la determinación de dímeros puede tener un valor en la toma de decisiones en las mujeres. El riesgo de recurrencia en hombres con d-dímeros negativos no es mucho menor que el riesgo general estimado para pacientes con TVP proximal o EP no provocada (aproximadamente 25 % comparado con aproximadamente un 30 % a los 5 años). Por tanto, el argumento para continuar la anticoagulación en este grupo es todavía significativo, lo cual sugiere que la determinación de d-dímeros en hombres con frecuencia no afectara a la decisión de continuar o no el tratamiento (112).

Pero todavía existen dudas e incertidumbres sobre cómo utilizar los d-dímeros y el sexo a la hora de decidir la duración del tratamiento en pacientes con un primer episodio de ETV. Por este motivo, en las últimas guías del ACCP publicadas en el 2016, no se establecen recomendaciones basadas en estos factores (112).

f) Localización de la trombosis

La TVP distal aislada se asocia a aproximadamente la mitad de riesgo de recurrencia que la TVP proximal y la EP (17,66,70,71,98).

Los pacientes con un primer episodio de TVP sintomática no provocada tienen más riesgo de recurrencia de la ETV que los pacientes con un primer episodio de EP no provocada (16,152).

Sin embargo, los pacientes que debutan con una EP sintomática tienen mayor riesgo de EP recurrente que los pacientes con una TVP aislada inicial. Estos hallazgos fueron confirmados en un metaanálisis de siete estudios prospectivos publicado en el 2010, en el que se describió un riesgo de recurrencia en forma de EP tres veces mayor en los pacientes en los que el primer episodio fue una EP comparado con los pacientes en los que el primer episodio fue una TVP proximal (HR 3.1; IC 95 %, 1.9-5.1) (98).

g) Síndrome postrombótico

Los pacientes que desarrollan un síndrome postrombótico tienen mayor riesgo de recurrencia de la ETV (153,154).

Stain *et al.* (153) publicaron, en el año 2005, un estudio prospectivo de cohortes en el que objetivaron que en los pacientes con síndrome postrombótico, el riesgo de recurrencia aumentaba casi tres veces. Para ello, realizaron un seguimiento prospectivo de 406 pacientes después de una TVP sintomática (media de seguimiento 60 meses). El riesgo de recurrencia se encontraba aumentado 2.6 veces (IC 95 % 1.2-5.9) en los que tenían síndrome postrombótico. Tras ajustar por edad y sexo, el riesgo relativo fue de 2.3 (IC 95 % 1.0-5.3). Al incluir d-dímeros, edad y sexo en el análisis multivariante, el riesgo relativo fue de 3.0 (IC 95 % 1.1-8.3).

h) Trombofilia

La trombofilia hereditaria no aumenta el riesgo de recurrencia mientras el paciente está anticoagulado (155). Sin embargo, su papel en la recurrencia de la ETV una vez que se suspende el tratamiento anticoagulante es controvertido (156).

Los resultados del estudio de trombofilia no suelen cambiar el manejo clínico. A pesar de que el ser portador de una trombofilia aumenta el riesgo de un primer evento trombótico, el encontrar una trombofilia en un paciente que ya ha tenido un evento tromboembólico venoso no modifica suficientemente el riesgo de recurrencia para cambiar el plan terapéutico. Solo solicitar el estudio de trombofilia en pacientes seleccionados, como aquellos con fuerte historia familiar de ETV recurrente no provocada, puede influir en las decisiones terapéuticas (157).

Se acepta de forma general, aunque no se haya demostrado de forma concluyente, que los portadores de déficit de antitrombina, proteína C y proteína S (158,159), y niveles aumentados de factor VIII o IX (113,160,161) tienen un riesgo de recurrencia mayor. Si los portadores del factor V Leiden o de la mutación del gen de la protrombina G20210A (incluyendo homocigotos y doble heterocigotos) (162,163) tienen también o no un mayor riesgo de recurrencia es un tema controvertido, y existen datos a favor y datos en contra de la asociación. Las diferencias entre los estudios se deben a las diferencias en las cohortes, en las duraciones del tratamiento y del seguimiento, a los distintos tratamientos iniciales del evento trombótico y a los cambios en el manejo general de los pacientes. Como consecuencia de todo lo anterior, se desconoce si la detección de estos parámetros, que son muy prevalentes en los países occidentales, tienen la capacidad de identificar un subgrupo de pacientes que se pueda beneficiar de estrategias individuales de prevención de la recurrencia después de un primer evento trombótico (156).

Sorprendentemente, dos estudios han demostrado de forma consistente que la historia familiar (un factor de riesgo conocido de ETV (164)) no aumenta el riesgo de recurrencia de la misma (165,166).

i) Otros factores

La edad avanzada, que es un factor de riesgo conocido de trombosis venosa, se ha identificado, aunque no de forma consistente (167), como un factor predictor de recurrencia de la ETV (16).

El sobrepeso también se ha descrito como un factor de riesgo independiente de recurrencia de la ETV (168). Los pacientes obesos deberían recibir

educación sanitaria, ya que quizás la pérdida de peso pueda jugar un papel en la reducción del riesgo de recurrencia.

La raza asiática y la procedencia de las Islas del Pacífico se han relacionado con un menor riesgo de recurrencia que la caucásica. La raza hispánica y la afro-americana no parecen tener un mayor riesgo de recurrencia que la caucásica (169).

La enfermedad inflamatoria intestinal aumenta de forma significativa el riesgo de un primer evento trombótico, sin embargo, su riesgo de ETV recurrente es desconocido. En un estudio publicado en el año 2010, la enfermedad inflamatoria intestinal se mostró como un factor independiente de riesgo de recurrencia (170).

Finalmente, un estudio de cohortes publicado en el año 2013, encontró que el grupo sanguíneo no 0 constituía un factor predictor de recurrencia independiente (171). Esta asociación entre recurrencia y grupos sanguíneos no 0 se confirmó en otro estudio posterior publicado en 2016 (172).

j) Otros parámetros de laboratorio

Los niveles de trombina no se determinan de forma rutinaria tras un episodio de ETV. Sin embargo, estudios observacionales sugieren que los niveles elevados de trombina pueden estar asociados con un riesgo aumentado de recurrencia.

En el año 2006, Hron *et al.* (144) publicaron un estudio que incluyó a 914 pacientes con un primer episodio de ETV no provocada tratados con anticoagulantes orales un mínimo de tres meses. Fueron incluidos en el estudio tras la suspensión del tratamiento, realizándose posteriormente la determinación de trombina, una media de 13 meses después de suspender la anticoagulación. Los pacientes con niveles de trombina menor de 400 nM (lo que representa 2/3 de los pacientes), tuvieron un riesgo de recurrencia un 60 % menor que los pacientes con valores de trombina más altos (RR 0.40, 95 % CI, 0.27-0.60; $p < 0.001$). En base a estos resultados, los autores concluyeron que la determinación de los niveles de trombina identifica un grupo de pacientes con bajo riesgo de recurrencia de la ETV.

Tripodi *et al.* (173) publicaron, en el año 2008, un estudio de 254 pacientes con un primer episodio de ETV no provocada, seguidos 2.7 años tras la suspensión de la anticoagulación. Aquellos con valores más elevados de trombina, medidos un mes después de suspender la anticoagulación, tuvieron una tasa de recurrencia de la ETV de tres a seis veces mayor que aquellos con valores más bajos de trombina.

El valor del tiempo parcial de tromboplastina activado o APTT (se describen niveles más elevados en los que no recurren) (174), el hematocrito elevado en hombres (175), la albuminuria elevada (176) y el descenso del inhibidor de la vía del factor tisular (177), se han descrito como factores predictores de recurrencia de las ETV.

Todas estas observaciones requieren confirmación (178).

4.2 Reglas de decisión clínica. Modelos de predicción de riesgo de recurrencia en pacientes con ETV no provocada

El desarrollo de un modelo de predicción (tabla 5) podría ayudar a estratificar a los pacientes con un primer episodio de ETV no provocada de acuerdo con su riesgo de recurrencia, para poder identificar aquellos pacientes en los que el riesgo de continuar la anticoagulación es mayor que el de suspenderla.

Rodger *et al.* (154), en el año 2008, publicaron un estudio multicéntrico prospectivo en el que analizaron una cohorte de 646 pacientes con un primer episodio de ETV no provocada, incluidos a lo largo de cuatro años. De ellos, 600 participantes completaron una media de 18 meses de seguimiento. Se excluyeron pacientes con trombofilia de alto riesgo (déficit de proteína C o proteína S o antitrombina, anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico persistentemente positivos, o dos más defectos trombofílicos, como factor V Leiden homocigoto, mutación del gen de la protrombina homocigótica o ser portador heterocigoto del factor V Leiden y de la mutación del gen de la protrombina).

Se recogieron 69 variables independientes mientras los pacientes estaban recibiendo tratamiento anticoagulante. Identificaron 91 episodios confirmados de ETV recurrente tras la suspensión de la anticoagulación oral (riesgo anual 9.3 %). Los hombres tuvieron un riesgo anual de 13.7 %.

Se realizó un análisis multivariante con el objetivo de encontrar una regla de decisión clínica que permitiera identificar un subgrupo de pacientes con bajo riesgo de recurrencia.

Los autores no encontraron ninguna combinación de predictores clínicos que cumpliera sus criterios (riesgo anual de recurrencia <3 %) para identificar a un subgrupo de bajo riesgo en hombres. En las mujeres, encontraron un subgrupo con bajo riesgo de recurrencia de la ETV.

Así, presentaron una regla de decisión clínica en mujeres (HERDOO2) en la que se determinaban: 1) signos postrombóticos (Hiperpigmentación, Edema, Rubefacción); 2) D-dímeros ≥ 250 ug/L estando en tratamiento con warfarina; 3) índice de masa corporal ≥ 30 kg/m² (Obesidad) y 4) edad ≥ 65 años (Older).

Las mujeres con 0 o 1 de estos factores, tenían un riesgo de recurrencia anual de 1.6 %; en aquellas con dos o más factores el riesgo anual era de 14.1 %.

Los autores concluyeron que, en mujeres con ETV no provocada tratadas durante 5-7 meses, podía ser seguro suspender el tratamiento si tenían 0 o 1 de los puntos señalados.

La validación de este modelo se publicó en marzo de 2017 (179), en un estudio prospectivo multinacional en el que se incluyeron 3155 pacientes con un primer episodio de ETV no provocada. El riesgo de ETV recurrente en las mujeres de bajo riesgo que suspendieron la anticoagulación fue 3 por 100 pacientes-año, por debajo del límite de 5 por 100 pacientes-año sugerido por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia como límite apropiado para suspender la anticoagulación (145). En base a estos resultados, los autores concluyen que las mujeres con 0 o 1 puntos en el modelo HERDOO2 pueden suspender la anticoagulación de forma segura tras completar un ciclo corto de tratamiento. Cabe destacar que, en este estudio, el riesgo de ETV recurrente en las mujeres de alto riesgo que suspendieron la anticoagulación fue comparable al de los hombres que no continuaron anticoagulados.

Eichinger *et al.* (180) publicaron, en el año 2010, el modelo de predicción de VIENA. Para ello, seleccionaron 929 pacientes mayores de 18 años con un primer episodio de ETV no provocada, tratados al menos tres meses, quedando excluidos los que tenían una ETV secundaria a cirugía, trauma, embarazo, tratamiento hormonal, déficit de antitrombina, proteína C o

proteína S, anticoagulante lúpico o cáncer. El seguimiento medio fue de 43.3 meses tras la suspensión de la anticoagulación.

Un total de 176 pacientes (18.9 %) tuvo una recurrencia de la ETV, 160 de ellos de forma espontánea. En 16 de los pacientes la recurrencia fue provocada por la cirugía o el trauma. La probabilidad de recurrencia a los 2.5 y 10 años fue de 13.8 %, 24.6 % y 31.8 % respectivamente. La tasa anual de recurrencia fue 8.9 % en el primer año de seguimiento e inferior en los años posteriores.

Se analizaron unas variables clínicas y de laboratorio preseleccionadas (edad, sexo, localización de la ETV, índice de masa corporal, factor V Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina, d-dímeros, generación in vitro de trombina). Aquellas variables que se asociaron de forma significativa a la recidiva se utilizaron para desarrollar una escala de riesgo de recurrencia.

El sexo masculino (HR versus sexo femenino 1.90; IC 95 %, 1.31 a 2.75), la TVP proximal (HR versus distal 2.08; IC 95 %, 1.16 a 3.74), el embolismo pulmonar (HR versus trombosis distal 2.60; IC 95 %, 1.49 a 4.53) y los niveles elevados de d-dímeros (HR al duplicar niveles 1.27; IC 95 %, 1.08 a 1.51) se asociaron con un riesgo elevado de recurrencia. La presencia de factor V Leiden y de la mutación G20210A no tuvo significación.

Estas variables se utilizaron para el desarrollo de un nomograma que puede utilizarse para el cálculo del score de riesgo y para estimar la probabilidad de recurrencia en un paciente individual (figura 3). En este nomograma se debe trazar una línea vertical para cuantificar la puntuación en función del sexo, la localización (TVP distal, proximal o EP) y los d-dímeros tras suspender la anticoagulación. Se obtiene la suma total de puntos y se traza una línea vertical hacia abajo para determinar el riesgo individual de recurrencia al año y a los cinco años.

Cabe destacar que en este modelo los d-dímeros se han utilizado como una variable continua, no dicotómica, lo que permite mayor variabilidad en función del nivel de d-dímeros. Permite predecir la recurrencia en un único punto: 3 semanas después de la suspensión del tratamiento, fecha en la que se determinan los d-dímeros (181).

En el año 2015, se publicó la validación externa de este nomograma en una cohorte de 904 pacientes con ETV no provocada (182). La capacidad del modelo de predicción de Viena para distinguir el riesgo de recurrencia en la cohorte de validación fue al menos tan buena como en la cohorte original, calculándose una c-estadística de 0.63 (versus 0.65 en la cohorte original). Por otro lado, se observó que las tasas de recurrencia acumulada calculadas por el modelo de Viena tendían a infraestimar las tasas observadas a los doce meses en la cohorte de validación, $p = 0.02$ (182). Aunque la cohorte de validación podría confirmar la capacidad del modelo de Viena de estratificar a los pacientes según su riesgo de recurrencia, una c estadística (también llamada área bajo la curva o curva ROC) de 0.63 es bastante baja y próxima al 0.5 (=no discriminación), lo cual podría significar la ausencia de capacidad para predecir la recurrencia (183).

Este modelo se actualizó en el año 2014, integrando el sexo, la localización de la trombosis y la determinación seriada de d-dímeros, permitiendo determinar el riesgo de recurrencia en varios momentos tras la suspensión de la anticoagulación. Los autores generaron nomogramas que permiten calcular el riesgo individual y las tasas de recurrencia acumulada a los 60 meses desde las 3 semanas, pero también desde los 3, 9 y 15 meses tras la suspensión de la anticoagulación (figura 4). Para el uso en la práctica clínica habitual, aportan una calculadora on line en la que se puede calcular el riesgo de recurrencia a los 60 meses desde el momento de la determinación de d-dímeros, en cualquier punto, desde las 3 semanas hasta los 24 meses tras la suspensión de la anticoagulación (<http://www.meduniwien.ac.at/user/georg.heinze/dvpm/>) (181).

En el año 2015, se publicó la validación externa en pacientes ancianos de esta actualización del modelo de Viena (184). Se realizó un estudio multicéntrico en una cohorte de 156 pacientes ≥ 65 años con ETV no provocada que habían recibido de 3 a 12 meses de anticoagulación. El riesgo de recurrencia no fue diferente entre los pacientes clasificados como bajo y alto riesgo a los 12 y a los 24 meses, mostrando un área bajo la curva para predicción de recurrencia de 0.39 a los 12 meses y de 0.43 a los 24 meses. Los autores concluyen, en base a estos resultados, que el modelo actualizado de Viena en los pacientes ancianos no discrimina entre los pacientes con bajo y alto riesgo de recurrencia.

Tosetto *et al.* (185) propusieron, en el año 2012, un score de predicción (DASH: D- dimer, Age, Sex, Hormonal therapy) basado en el análisis de una cohorte de 1818 pacientes con un primer episodio de ETV no provocada, tratada por lo menos tres meses con un antagonista de la vitamina K. Analizaron los datos de siete estudios prospectivos, con una media de seguimiento de 22.4 meses. Se incluyeron pacientes con ETV en ausencia de factor de riesgo (cirugía, trauma, cáncer activo, inmovilidad, embarazo, puerperio). Los pacientes con ETV asociada a tratamiento hormonal (anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva) o trombofilia (excluidos anticuerpos antifosfolípido y déficit de antitrombina) y sin otros factores de riesgo también se incluyeron.

Durante el seguimiento recurrieron 239 pacientes. 826 de los 1818 (un 45.4 %) tuvieron una determinación de d-dímeros anormal, medido una media de 30 días después de la suspensión de la anticoagulación.

En el análisis univariante, se encontraron diferencias entre los pacientes con y sin recurrencia de la ETV en cuanto a la edad, el sexo, la utilización de tratamiento hormonal en el momento de la ETV inicial y los niveles de d-dímeros tras suspender la anticoagulación. Estas variables, junto a la forma de presentación (TVP aislada o TVP Y EP) y la historia previa de cáncer, se incluyeron en el análisis multivariante, realizado con el objetivo de determinar las variables asociadas a mayor riesgo de recurrencia tras la suspensión del tratamiento anticoagulante.

En función de la puntuación obtenida, se calcula una tasa de recurrencia anualizada, y la recurrencia acumulada a 1 año, 2 años y 5 años.

En la muestra completa, la incidencia anual de recurrencia de la ETV fue de 3.1 % en pacientes con un DASH score ≤ 1 y 9.3 % en pacientes con un DASH score > 1 . Como el riesgo anual de hemorragia grave en los pacientes con tratamiento anticoagulante a largo plazo es de 1-3 % en global, 4-5 % en ancianos (9,109,186,187), un riesgo anual de recurrencia menor de un 5 % se considera aceptable (145). Este riesgo de recurrencia es similar al de los pacientes con ETV provocada o secundaria, en los que la anticoagulación indefinida se considera innecesaria (188).

En base a estos datos, los autores defienden que un DASH score ≤ 1 (riesgo anual de recurrencia 3.1 %) puede ser suficientemente bajo para justificar la suspensión de la anticoagulación después de 3-6 meses de tratamiento. Por otro lado, un DASH score ≥ 2 parece conllevar un riesgo de recurrencia que aconseja continuar la anticoagulación, a no ser que exista un riesgo significativo de hemorragia.

De los 1818 pacientes incluidos, 939 tuvieron un DASH ≤ 1 , lo que sugiere que la anticoagulación puede ser potencialmente suspendida en aproximadamente la mitad de los pacientes con ETV no provocada.

Como limitaciones del estudio, los autores destacaron el bajo número de recurrencias (239 pacientes, 13.1 % de los pacientes), posiblemente debido al relativamente corto periodo de observación. Por otro lado, al tratarse de un análisis de datos retrospectivo, no se pudieron determinar otras variables que potencialmente pueden predecir la recurrencia y que podrían mejorar el modelo (como la trombosis venosa residual o el síndrome postrombótico). Los autores reconocen la necesidad de una validación externa de este score en otras poblaciones y, por tanto, confirmar este modelo mediante futuros estudios prospectivos en cohortes independientes. Además, en este estudio los autores incluyeron pacientes con ETV asociada a tratamiento hormonal, lo cual, como comentamos previamente, es cuestionable.

Franco *et al.* (189) publicaron, en el año 2015, otro modelo de predicción de recurrencia en pacientes con ETV no provocada. Realizaron un estudio de cohortes prospectivo, en el que 398 pacientes con un primer episodio de ETV no provocada fueron seguidos una media de 21.3 meses tras la suspensión de la anticoagulación, objetivándose recurrencia de la ETV en un 16.3 % de los pacientes, todas ellas espontáneas. Se relacionaron con un mayor riesgo de recurrencia el sexo masculino, la edad, la obesidad, la presencia de venas varicosas, la determinación anormal de d-dímeros durante la anticoagulación, la elevación del factor VIII y la presencia heterocigota del factor V y/o de la mutación del gen de la protrombina G20210A. Desarrollaron un nomograma en base a estas variables (figura 5) para predecir la recurrencia (*DAMOVES*: d-dímero, age, mutation, obesity, varicose veins, eight, sex). Una puntuación menor de 11.5 se considera un riesgo anual de recurrencia bajo (menor del 5 %). Este punto de corte (menor de 11.5), tuvo una sensibilidad del 91 %, una

especificidad del 82 %, un valor predictivo positivo del 97 % y un valor predictivo negativo del 69 %. Según los autores, su modelo, del que realizaron la validación interna y, en espera de la confirmación en futuros estudios en cohortes independientes, puede servir para identificar a los pacientes con ETV no provocada con un riesgo de recurrencia anual suficientemente bajo para justificar la suspensión de la anticoagulación.

Todos estos modelos de predicción de riesgo de recurrencia precisan la validación externa para ser utilizados en la práctica clínica (publicada la validación externa del modelo HERDOO2 (179) y del modelo de Viena (182)). Además, se encuentran limitados por la ausencia de estudios prospectivos que identifiquen el mejor modelo para estratificar el riesgo (183).

5. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE HEMORRAGIA

Como comentamos previamente, la anticoagulación en la ETV tiene un doble objetivo. Por un lado, completar el tratamiento del episodio agudo y, por otro lado, prevenir las recurrencias. Sin embargo, la hemorragia es una complicación de la terapia anticoagulante frecuente y temida, con una tasa de incidencia de 7.22 por 100 pacientes-año y una tasa de letalidad de entre un 13 y un 20 % (87,190).

Linkins *et al.* (87), en un metaanálisis publicado en el año 2003, evaluaron las tasas de sangrado relacionadas con la anticoagulación oral. Para los pacientes que recibieron anticoagulación durante más de tres meses, la tasa de hemorragia grave fue de 2.74 por 100 pacientes-año, la tasa de hemorragia fatal fue 0.63 por 100 pacientes-año y la de hemorragia intracraneal fue de 0.65 por 100 pacientes-año. La tasa de letalidad del sangrado grave fue de 9.1 %. Estas tasas son las calculadas después de los tres meses iniciales de anticoagulación; las tasas registradas en los tres primeros meses fueron mayores (tasa de hemorragia grave 2.06 %, tasa de hemorragia fatal 0.37 %).

En un estudio del grupo RIETE publicado en el año 2008 (191), de los 17 368 pacientes incluidos en el registro, un 2.3 % tuvo una hemorragia grave durante los tres primeros meses de anticoagulación. La mayoría de los sangrados (79 %) tuvo lugar en los primeros 30 días de tratamiento. En los 30 días posteriores al sangrado, un 5.9 % de los pacientes resangró, un 4.9 % tuvo una recurrencia de la ETV y un 33 % falleció. Dos años después, en el año 2010, de 24 395 pacientes del registro RIETE analizados, un 2.24 % tuvo una hemorragia grave en los primeros tres meses y un 0.55 % una hemorragia fatal, siendo el tracto gastrointestinal el lugar más frecuente de sangrado fatal (40 %), seguido por el sangrado intracraneal (25 %) (192). En un estudio posterior del mismo grupo, se describió una tasa de letalidad de la hemorragia de un 20.2 % durante los tres primeros meses y de un 18.2 % más allá de ese periodo (190).

Son varios los trabajos que han mostrado un mayor porcentaje de sangrado tras el inicio del tratamiento anticoagulante (191,193,194). En un estudio publicado por Douketis *et al.* (193) en el año 2000, en el que se incluyeron pacientes con ETV seguidos durante tres meses, la mayoría de las hemorragias graves tuvieron lugar tras el inicio de la anticoagulación (46 % en

los 7 primeros días, 64 % en los primeros 14 días y 75 % en los primeros 21 días de tratamiento). En un estudio de Spencer *et al.* (194) publicado en el 2009, un 58.8 % de los sangrados tuvo lugar en los primeros 30 días de la anticoagulación.

En una revisión sistemática publicada en el año 2010 (84), la tasa de hemorragia grave a los seis meses de inicio de la anticoagulación fue de un 2.1 %. En esta revisión, la tasa de letalidad de la hemorragia grave durante los tres primeros meses de anticoagulación fue de un 11.3 % (cifra similar a la tasa de letalidad de la ETV recurrente), no pudiéndose calcular la tasa de letalidad de la hemorragia grave tras seis meses de anticoagulación en pacientes con EP por encontrarse reflejado solo en dos estudios.

En los ensayos clínicos de tratamiento extendido con antagonistas de la vitamina K en pacientes con ETV se han descrito tasas de hemorragia grave entre un 2 y 4 % por año (9,107,195).

Son varios los factores que aumentan el riesgo de sangrado mientras un paciente está recibiendo un tratamiento anticoagulante: edad avanzada, sexo femenino, historia de sangrado, úlcera péptica, cáncer activo, hipertensión, ictus previo, insuficiencia renal, abuso de alcohol, enfermedad hepática, la intensidad y el mal control del tratamiento anticoagulante (10,85,88,195–203). Trasladar estos factores de riesgo a la práctica clínica habitual es difícil, y las estimaciones del riesgo de sangrado en un paciente anticoagulado con frecuencia son inexactas y difícilmente reproducibles (109).

Cabe destacar en este punto un estudio publicado el año 2011 (204), centrado en pacientes muy mayores (≥ 80 años) en los que se inició anticoagulación con antagonistas de la vitamina K por una fibrilación auricular o un episodio de ETV. En este estudio, la tasa de hemorragia fue baja (1.71 por 100 pacientes-año en < 85 años, 2.22 por 100 pacientes-año en ≥ 85 años), calculándose un riesgo relativo ≥ 85 *vs* > 85 años de 1.3 (IC 95 %, 1 a 1.65, p 0.048). Los autores del estudio sugieren que la edad en sí misma no debería considerarse una contraindicación para la anticoagulación.

Pero, para aconsejar a un paciente, el clínico necesita poder estimar de forma precisa el riesgo de hemorragia grave con las diferentes estrategias terapéuticas, es decir, el riesgo de sangrado en los pacientes que continúan

anticoagulados y el riesgo de sangrado existente tras completar el tratamiento anticoagulante. En un metaanálisis publicado en el año 2013 (205), se calculó una tasa de hemorragia grave en pacientes que habían completado la anticoagulación de 0.45 por 100 pacientes-año, con una tasa de eventos fatales de 0.14 por 100 pacientes-año. Esta revisión refleja, por tanto, que los pacientes que no reciben anticoagulación o antiagregación como tratamiento extendido también sufren eventos hemorrágicos graves. Esta tasa de sangrado debe ser tomada en cuenta en la evaluación del riesgo-beneficio de la anticoagulación y en la decisión de la duración del tratamiento en los pacientes con ETV no provocada.

En las últimas dos décadas se han desarrollado varias escalas de predicción de riesgo de sangrado, con el objetivo de estimar el riesgo de complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento anticoagulante (tablas 6 y 7). Algunas de estas escalas han mostrado una alta precisión en pacientes con fibrilación auricular (206–209); sin embargo, la tasa de hemorragia grave puede ser más elevada en pacientes con ETV que en pacientes con fibrilación auricular (204) y además, otros factores predictores pueden estar implicados. Otras escalas se han validado en pacientes con ETV aguda (198,199), y pueden no ser precisas para predecir el riesgo de hemorragia durante el tratamiento a largo plazo, que supone un menor riesgo de sangrado que el tratamiento durante los tres meses iniciales (59,87,204,210). Además, ninguna de estas escalas se ha diseñado para hemorragias no graves pero clínicamente relevantes, factor que en la práctica clínica no es infrecuente que se tenga en cuenta al tomar una decisión terapéutica (210).

Algunas de estas escalas se obtienen a partir de pacientes con ETV (Nieuwenhuis *et al.* (197), Kuijer *et al.* (198), Kearon *et al.* (10), Ruiz-Giménez *et al.* (199)) y otras a partir de pacientes anticoagulados por un motivo distinto de la ETV (OBRI (109), HAS-BLED (208), ATRIA (209), HEMORR₂HAGES (207), Shireman (206)). En todas estas escalas, en función de la puntuación obtenida, se clasifica al paciente en bajo, moderado y alto riesgo de sangrado.

La primera escala de predicción del riesgo de sangrado en pacientes con ETV, publicada por Nieuwenhuis *et al.* (197) en 1991, se desarrolló a partir de 194 pacientes tratados por una ETV aguda y seguidos por un periodo de nueve días. En el año 1999, Kuijer *et al.* (198) publicarían una segunda escala,

basada en la edad, el sexo del paciente y la presencia de un cáncer activo. La tercera fue publicada en el año 2003 por Kearon *et al.* (10), en un ensayo clínico en el que se comparaba el tratamiento con warfarina de baja intensidad frente al tratamiento convencional en la prevención de la recurrencia de la ETV en pacientes que ya habían recibido tres o más meses de anticoagulación, y se basaba en diez factores de riesgo de hemorragia predefinidos.

Los factores de riesgo de sangrado fueron también evaluados en un análisis *post hoc* de los datos del RIETE, publicando Ruiz-Giménez *et al.* (199), en el año 2008, una escala de predicción de sangrado basada en cuatro factores clínicos y dos datos analíticos.

Múltiples escalas de predicción de riesgo hemorrágico han sido propuestas y validadas ampliamente en pacientes ambulatorios que reciben tratamiento con antagonistas de la vitamina K en general (Outpatient Bleeding Risk Index OBRI (109)), y en pacientes con fibrilación auricular (HAS-BLED (208), ATRIA (209), HEMORR₂HAGES (207), Shireman (206)) (211). La precisión en las predicciones de algunas de estas escalas (OBRI (109), HAS-BLED (208)) ha sido evaluada en pacientes con ETV, sin haber demostrado predecir el sangrado de forma consistente en los pacientes anticoagulados por un evento tromboembólico venoso, a pesar de que HAS-BLED y OBRI hayan sido descritas como escalas con buena capacidad de predicción en al menos una cohorte de pacientes con ETV. Las principales razones por las que las escalas desarrolladas con otras indicaciones para la anticoagulación pueden no ser aplicables a los pacientes con ETV, incluyen las diferencias en la demografía y en las enfermedades subyacentes, así como el hecho de que las dosis iniciales pueden ser distintas según el motivo de la anticoagulación (211).

Las guías del ACCP publicadas en el año 2012 (59) y 2016 (112), recogen un modelo de predicción del sangrado basado en 17 variables, en función de las cuales se estima el riesgo de sangrado durante los tres primeros meses de anticoagulación y posteriormente.

Se han desarrollado, por tanto, varios modelos de predicción del sangrado. Sin embargo, pocos trabajos se han centrado en intentar identificar a los pacientes que tienen un riesgo aumentado de morir durante el curso de la anticoagulación. En un estudio publicado en el año 2010, basado en los datos del RIETE, se identificaron nueve variables clínicas y de laboratorio asociadas

de forma independiente con un riesgo aumentado de morir durante los tres primeros meses de la anticoagulación, lo que permitió desarrollar una escala pronóstica para identificar a los pacientes de bajo, moderado y alto riesgo (192). La validación interna de esta escala fue publicada en el año 2013 (212), no habiéndose realizado hasta el momento la validación externa de la misma.

Vemos, por tanto, que existen varias escalas de predicción del sangrado. Pero, como desarrollaremos a continuación, ninguna de ellas ha demostrado una capacidad de predicción suficientemente elevada como para ser utilizada en la práctica clínica habitual.

En un estudio suizo publicado en el año 2012 (213), se siguieron 515 pacientes tratados con anticoagulación de forma ambulatoria por cualquier indicación, con el objetivo de evaluar la aparición de un sangrado grave. En los 127 pacientes con ETV, ni la escala de Kuijer (198) ni la escala de RIETE (199) mostraron precisión suficiente para predecir el sangrado grave, con una c-estadística de 0.50 y 0.28 respectivamente.

En otro estudio posterior publicado en el año 2013 (200), se realizó la validación externa de distintas escalas de predicción de sangrado (OBRI (109), Kuijer (198), RIETE (199) y Kearon (10)) en pacientes ancianos (≥ 65 años) con un episodio de ETV aguda. Aunque la escala RIETE mostró un valor predictivo positivo algo mayor que otras escalas, ninguna de las cuatro sirvió para discriminar entre los ancianos con ETV que tenían un elevado riesgo de sangrado a corto plazo y los que no, con variaciones en el área bajo la curva desde 0.49 para la escala Kuijer a 0.60 para la escala RIETE.

El grupo RIETE publicó, en el año 2014, un estudio en el que se comparaba el valor predictivo de cuatro scores validados: Landefeld (214), Beyth (109), Kuijer (198) y Ruiz-Giménez (199). Todos ellos mostraron una capacidad de predecir el riesgo de hemorragia en pacientes con ETV aguda muy baja, con áreas bajo la curva entre 0.55 y 0.60 (215).

Riva *et al.* (210), en el año 2014, publicaron un estudio con el objetivo de validar las distintas escalas de predicción de riesgo de sangrado durante la anticoagulación a largo plazo en la ETV. La tasa de sangrado fue mayor en los tres primeros meses de tratamiento (15.86/100 pacientes-año) que posteriormente (7.13/100 pacientes-año). Según este estudio, la validez

predictiva de las escalas de Kuijer (198), Shireman (206) y RIETE (199) fue muy pobre en todos los análisis. Entre las otras escalas OBRI (109), HAS-BLED (208) y ACCP (59) mostraron solo un modesto valor predictivo para el objetivo compuesto sangrado grave-sangrado no grave clínicamente relevante, con una c-estadística no mayor de 0.63. La escala HEMORR2HAGES (207) mejoró la c-estadística, aunque siguió siendo modesta. La escala HAS-BLED (208) mostró el mayor valor predictivo durante los tres primeros meses de tratamiento (área bajo la curva 0.68), mientras que solo la escala del ACCP (59) mostró un modesto valor predictivo después de los tres meses (área bajo la curva 0.61, IC 95 %, 0.51-0.72). Estas dos escalas tuvieron también la mayor sensibilidad y el mayor valor predictivo negativo. Ninguna de estas escalas fue mejor que el azar para predecir los episodios de sangrado grave.

Los autores del estudio concluyen que las escalas actuales solo tienen un modesto valor en la predicción de la hemorragia.

En un estudio más reciente de 2016, publicado por Klok *et al.* (216) y centrado en pacientes con EP seguidos durante un periodo de 30 días, el valor predictivo de las cinco escalas estudiadas (Kuijer, RIETE, HEMORR2HAGES, HAS BLED y ATRIA) fue decepcionantemente bajo según los autores.

Vemos, por tanto, como ninguna escala ha demostrado una capacidad de predicción de sangrado suficientemente elevada como para ser utilizada en la práctica clínica habitual.

Quizás la limitación más importante de las escalas es que derivan principalmente de cohortes de pacientes con ETV provocada o no provocada en las que se inicia la anticoagulación, más que pacientes con ETV no provocada tratados previamente al menos 3 meses. Por tanto, su capacidad para predecir el riesgo de hemorragia en estos pacientes puede ser menor (217).

Tres escalas han sido desarrolladas en los últimos años en pacientes tratados con anticoagulantes de acción directa: VTE-BLED (dabigatran), the EINSTEIN model (rivaroxaban) y HOKUSAI score (edoxaban). VTE-BLED (218) parecía diferenciar bien entre bajo y alto riesgo de sangrado en pacientes con ETV con anticoagulación estable con dabigatran o warfarina, aunque realmente alcanzó una c-estadística para predicción de hemorragia grave a los 30 días de 0.72,

algo superior aunque no tan diferente a otras escalas previas. El modelo de EINSTEIN (219) parece especialmente prometedor al diferenciar entre eventos las tres primeras semanas de la anticoagulación en pacientes con ETV (alcanzando una c estadística para hemorragia grave de 0.73), después de las tres semanas iniciales (c estadística en este periodo de 0.68), y en el tiempo completo de anticoagulación (c estadística 0.74). Sin embargo, no es un modelo sencillo de utilizar en la práctica habitual (disponible en www.thrombosis-online.com). El score HOKUSAI (220) es una regla sencilla fácil de usar en la práctica habitual, con una capacidad de discriminación de hemorragia grave en pacientes con ETV relativamente alta, que alcanzó un área bajo la curva de 0.71 para pacientes en tratamiento con edoxaban, y de 0.60 para pacientes tratados con warfarina. Sin embargo, la capacidad discriminatoria de este score fue ligeramente inferior después de los tres meses (área bajo la curva 0.65), lo cual es un poco decepcionante (217). Ninguna de estas escalas se ha validada externamente todavía.

La idea de que el daño producido por la anticoagulación extendida es mayor que el beneficio está comenzando a cambiar en los últimos años, a raíz de la publicación de los estudios de tratamiento extendido con los anticoagulantes de acción directa (apixaban (94), dabigatran (118), rivaroxaban (119)). De estos estudios se desprende que el tratamiento extendido con los anticoagulantes de acción directa también protege frente a las recurrencias, con un coste de sangrado relativamente bajo (0.1-0.9 % en un periodo de 6-12 meses). Estos resultados podrían cambiar el manejo de la ETV: los tratamientos extendidos después de los seis meses podrían ser más frecuentes, especialmente en los pacientes con un alto riesgo de recurrencia, como es el caso de la ETV no provocada. En este sentido, el desarrollo de escalas validadas de predicción de riesgo de sangrado en los pacientes que reciben anticoagulación extendida parece crucial para poder establecer recomendaciones ampliamente respaldadas (211).

6. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La duración del tratamiento anticoagulante en los pacientes con un primer episodio de ETV no provocada es un tema de debate. Las guías clínicas recomiendan evaluar el riesgo de hemorragia de forma individual después de los tres meses iniciales de anticoagulación, sugiriendo tratamiento extendido en los pacientes con riesgo bajo o moderado de sangrado. En la ETV no provocada, el riesgo de recurrencia tras la suspensión de la anticoagulación ha demostrado ser mayor que en el grupo con ETV secundaria a un factor de riesgo temporal.

La recurrencia de la ETV (sobre todo, la recurrencia en forma de EP) se asocia con una mortalidad y una morbilidad significativas. Por otro lado, la hemorragia es una complicación de la terapia anticoagulante frecuente y temida, que también se relaciona con una morbi-mortalidad importante.

Es preciso tener en cuenta ambos factores para decidir la duración del tratamiento (recurrencia de la ETV tras la suspensión de la anticoagulación y mortalidad relacionada, hemorragia grave durante la anticoagulación y mortalidad relacionada).

En pacientes con ETV no provocada existen distintas variables simples y combinadas, además de modelos de predicción del riesgo de recurrencia. En las últimas décadas, se han desarrollado también varias escalas de predicción de riesgo de hemorragia. Sin embargo, ninguno de los modelos propuestos, tanto para recurrencia como para hemorragia, ha sido aceptado de forma generalizada. Además, los mayores de 75 años con frecuencia se encuentran excluidos de los ensayos clínicos, lo que hace que resulte todavía más compleja la decisión de prolongar la anticoagulación en este grupo de pacientes.

Por tanto, tiene especial importancia conocer datos de la vida real en los pacientes mayores de 75 años, conocer los eventos que tienen lugar tanto durante el tratamiento anticoagulante, después de los tres meses iniciales, como tras la suspensión del mismo, y evaluar los factores que se relacionan con un aumento del riesgo de hemorragia si se prolonga la anticoagulación o con un aumento del riesgo de recurrencia, principalmente en forma de EP, si

se decide suspender el tratamiento a los tres meses. Los resultados nos podrían ayudar en la toma de decisiones.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

En los pacientes mayores de 75 años con un primer episodio de ETV no provocada del registro RIETE (Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica), el riesgo de hemorragia grave y mortalidad específica por hemorragia derivada de la anticoagulación extendida es mayor que el riesgo de recurrencia de la ETV y mortalidad específica por recurrencia.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. Conocer la frecuencia de recidivas y de hemorragias graves durante la anticoagulación, después de los tres meses iniciales de tratamiento, en pacientes del registro RIETE mayores de 75 años con un primer episodio de ETV no provocada.
2. Conocer la mortalidad producida por las recidivas y por las hemorragias graves durante la anticoagulación, después de los tres meses iniciales de tratamiento, en pacientes del registro RIETE mayores de 75 años con un primer episodio de ETV no provocada.
3. Conocer la frecuencia de recidivas y de hemorragias graves tras la suspensión de la anticoagulación en pacientes del registro RIETE mayores de 75 años con un primer episodio de ETV no provocada.
4. Conocer la mortalidad producida por las recidivas y por las hemorragias graves tras la suspensión de la anticoagulación en pacientes del registro RIETE mayores de 75 años con un primer episodio de ETV no provocada.
5. Identificar los factores predictores de hemorragia grave durante la anticoagulación después de los tres meses iniciales y de recidiva tras la suspensión del tratamiento en pacientes del registro RIETE mayores de 75 años con un primer episodio de ETV no provocada.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio observacional, de cohortes, retrospectivo, multicéntrico. Para ello se incluyeron todos los pacientes del Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) mayores de 75 años con un primer episodio de ETV no provocada (embolia de pulmón y/o trombosis venosa profunda proximal) que continuaban anticoagulados después de los tres meses iniciales de tratamiento, en el periodo comprendido entre marzo de 2001 y septiembre de 2016, ambos incluidos.

2.REGISTRO RIETE

2.1 Fuente de datos

El Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) es un proyecto multidisciplinar que se inició en marzo de 2001, y que consiste en la obtención de un registro de datos de una serie amplia de pacientes consecutivos con enfermedad tromboembólica venosa.

RIETE es un registro en desarrollo, internacional (España, Francia, Italia, Portugal, Bélgica, Andorra, Suiza, Suecia, República Checa, Alemania, Hungría, Grecia, Irlanda, Macedonia, Letonia, Israel, EE. UU, Argentina, Venezuela, Canadá, Ecuador, Bolivia, Brasil, Honduras, Marruecos, México, Vietnam), multicéntrico, prospectivo, de pacientes consecutivos que se presentan con un evento tromboembólico confirmado por pruebas objetivas.

El objetivo fundamental de este registro es proporcionar información que nos ayude a conocer mejor la historia natural de la ETV, muy especialmente en los subgrupos de pacientes que raramente entran en los ensayos clínicos (mujeres embarazadas, pacientes muy ancianos, neoplasias diseminadas, insuficiencia renal grave, pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación, pesos extremos, etc.), con la finalidad de lograr disminuir la mortalidad, disminuir la frecuencia de recidivas tromboembólicas y también las complicaciones hemorrágicas y los eventos arteriales. Como objetivo adicional, se pretende también crear escalas predictivas que nos ayuden a identificar mejor a los pacientes con alto riesgo de algunas de estas complicaciones.

2.2 Criterios de inclusión y de exclusión de los pacientes en el registro

En el registro RIETE se incluyen de forma consecutiva los pacientes con una ETV aguda (TVP, EP y/o TVS) confirmada por métodos objetivos.

Se excluyen los pacientes que estén participando en ensayos clínicos o aquellos que no puedan estar disponibles para un seguimiento de al menos tres meses.

Todos los pacientes proporcionan un consentimiento informado oral o escrito a la hora de su participación en el registro, de acuerdo con los requerimientos del comité ético de cada hospital participante.

2.3 Recogida de datos

Los datos de todos los pacientes se cumplimentan por los médicos que atendieron a los pacientes en un cuaderno de recogida de datos estándar y se envían al centro coordinador vía Internet a través de un dominio seguro.

El centro coordinador del registro es el S & H Medical Science Service, siendo responsable del manejo de los datos.

La confidencialidad de los datos del paciente, médico y hospital están protegidos antes del envío, mediante la asignación de un número de estudio único para cada paciente en el momento de la inclusión y mediante la supresión o codificación de cualquier otra información que pudiese identificar persona o centro hospitalario.

La calidad de los datos es regularmente monitorizada electrónicamente para detectar inconsistencias y errores, que se resuelven contactando con el coordinador local. También se monitoriza mediante visitas regulares a los hospitales participantes de las organizaciones del contrato de investigación, que comparan los informes médicos con los datos recogidos en el sitio web. Periódicamente se realiza una auditoría completa de los datos.

2.4 Variables del registro

Las variables principales recogidas en el registro comprenden detalles de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes, incluyendo cualquier condición coexistente o subyacente, el tipo, dosis, duración del tratamiento antitrombótico y la evolución (durante al menos tres meses).

Los parámetros recogidos en el registro se encuentran incluidos en el anexo 1.

2.5 Definiciones clínicas

ETV: presencia de una EP, una TVP o una trombosis venosa superficial, confirmada por métodos objetivos.

EP: enclavamiento en las arterias pulmonares de un émbolo desprendido desde alguna parte del territorio venoso.

TVP: aquella que afecta al sistema venoso profundo. La TVP proximal tiene lugar en el hueco poplíteo o proximal al mismo y la TVP distal se localiza distal al hueco poplíteo. La trombosis venosa superficial ocurre en las venas que se encuentran entre la piel y la aponeurosis.

Pacientes inmovilizados: aquellos que habían sido inmovilizados durante cuatro días o más por algún motivo no quirúrgico en los dos últimos meses (por ejemplo, reposo en cama con posibilidad de ir al baño).

Pacientes quirúrgicos: los que fueron sometidos a una intervención quirúrgica en los dos meses previos al diagnóstico.

Viaje previo como factor de riesgo: aquel viaje de al menos seis horas en las tres semanas previas al evento tromboembólico.

Cáncer activo: el diagnosticado recientemente (≤ 3 meses) o con metástasis o en tratamiento (ya sea quimioterapia, radioterapia, terapia estrogénica, inmunoterapia o tratamiento de soporte).

Anemia: niveles de Hb < 13 g/L en hombres y < 12 g/L en mujeres.

Recuento anormal de plaquetas: recuento $< 100\,000$ o $> 450\,000/\mu\text{L}$.

Déficit de proteína C, de proteína S y de antitrombina: concentración inferior al 50 % en dos determinaciones distintas. El estudio de trombofilia no se

realiza de forma rutinaria en todos los pacientes de RIETE, sino de acuerdo al protocolo de cada hospital.

Hemorragia grave o mayor: la que conduce a la muerte, precisa dos o más concentrados de hemáties, o se localiza a nivel intraespinal, cerebral o retroperitoneal.

Hemorragia no grave: aquella que es clínicamente relevante, sin criterios de hemorragia mayor.

Hemorragia grave reciente: la que tiene lugar en el mes anterior al evento de ETV.

En caso de defunción, la causa de la muerte se establece según la impresión clínica del médico responsable del paciente. Si existe duda, el informe clínico del caso es remitido al Comité de Decisión del Registro RIETE.

Hemorragia fatal: toda muerte que tiene lugar dentro de los diez días posteriores a una hemorragia mayor.

EP recurrente fatal, en ausencia de autopsia: toda muerte que acontece dentro de los diez días posteriores a una EP recurrente confirmada por métodos objetivos, en ausencia de otra causa alternativa de fallecimiento.

2.6 Tratamiento y seguimiento

Los pacientes se tratan de acuerdo a la práctica clínica de cada hospital participante, lo que significa que no existe una estandarización del tratamiento. Se registran el tipo, la dosis y la duración del tratamiento anticoagulante.

Los pacientes se siguen en las consultas durante un mínimo de tres meses.

Durante el seguimiento, se presta especial atención a cualquier signo o síntoma que sugiera recidiva tromboembólica o complicaciones hemorrágicas. Cada episodio de sospecha clínica de recidiva de ETV se confirma por métodos objetivos.

2.7 Soporte del registro

El registro RIETE es un registro independiente, parcialmente respaldado por Sanofi –Aventis en España y la Red Respira del Instituto Carlos III de España

(Red-Respira-ISCIi-RTIC-03/11). Sanofi-Aventis no tiene derecho a acceder a la base de datos y no existe ninguna remuneración por la inclusión de pacientes.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO

Se incluyeron en el estudio los pacientes con un primer episodio de ETV no provocada (EP con o sin TVP y TVP proximal), mayores de 75 años, que habían recibido tres meses iniciales de anticoagulación y continuaban en tratamiento.

La ETV no provocada se definió como la que tiene lugar en ausencia de los siguientes factores de riesgo: cáncer, cirugía y trauma en los dos últimos meses, inmovilización durante cuatro días o más por algún motivo no quirúrgico en los dos últimos meses, tratamiento hormonal en los últimos dos meses, viaje de duración superior a seis horas en últimas tres semanas o en ausencia de síndrome antifosfolípido conocido en el momento del diagnóstico.

Se incluyeron en el estudio los pacientes con varices en extremidades inferiores como factor de riesgo y los pacientes con una trombosis venosa superficial previa.

Se excluyeron del estudio los pacientes con una TVP distal, los pacientes con trombosis de miembros superiores y con trombosis venosa localizada en la vena mesentérica, esplénica, senos cavernosos cerebrales, vena de la retina, vena renal y otras venas.

4.VARIABLES DEPENDIENTES

Se han considerado variables dependientes la recurrencia, la hemorragia grave y la mortalidad relacionada con ambas.

Se define la recurrencia como la aparición de un nuevo evento tromboembólico durante o tras la suspensión del tratamiento anticoagulante. Cada sospecha de recidiva fue diagnosticada por métodos objetivos.

Se define la hemorragia grave o mayor como la que conduce a la muerte, precisa dos o más concentrados de hematíes, o se localiza a nivel intraespinal, cerebral o retroperitoneal.

Se define la mortalidad relacionada con la recurrencia o la hemorragia como la que tiene lugar dentro de los primeros diez días del evento.

5. VARIABLES INDEPENDIENTES

Las variables recogidas en el estudio son:

- Variables demográficas (al diagnóstico): edad y sexo.
- Características basales de los pacientes: peso.
- Tratamientos concomitantes en el momento del diagnóstico: corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antiplaquetarios.
- Presencia de hemorragia grave reciente y hemorragia grave en los tres meses previos.
- Enfermedades concomitantes conocidas en el momento del diagnóstico: insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, enfermedad pulmonar crónica, infarto de miocardio previo, ictus isquémico previo.
- Datos analíticos en el diagnóstico: filtrado glomerular según formula de Cockcroft-Gault, mL/min (<60, <30 mL/min), anemia y recuento anormal de plaquetas.
- Tratamiento agudo de la ETV: principio activo (heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada, anticoagulantes de acción directa, fondaparinux), filtro de la cava inferior.
- Tratamiento a largo plazo de la ETV: principio activo (heparina de bajo peso molecular, antagonistas de la vitamina K, anticoagulantes de acción directa).
- Seguimiento de los pacientes con ETV: duración del tratamiento.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para comparar medias y medianas de las variables continuas se utilizaron el análisis de la varianza (ANOVA) cuando la distribución de las variables se ajustó a la normalidad y test no paramétricos para el resto de variables cuantitativas. Las variables categóricas se compararon utilizando el test de Chi-cuadrado (bilateral) y el test exacto de Fisher (bilateral). Las tasas de incidencia de ETV recurrente, hemorragia grave y muerte se calcularon como

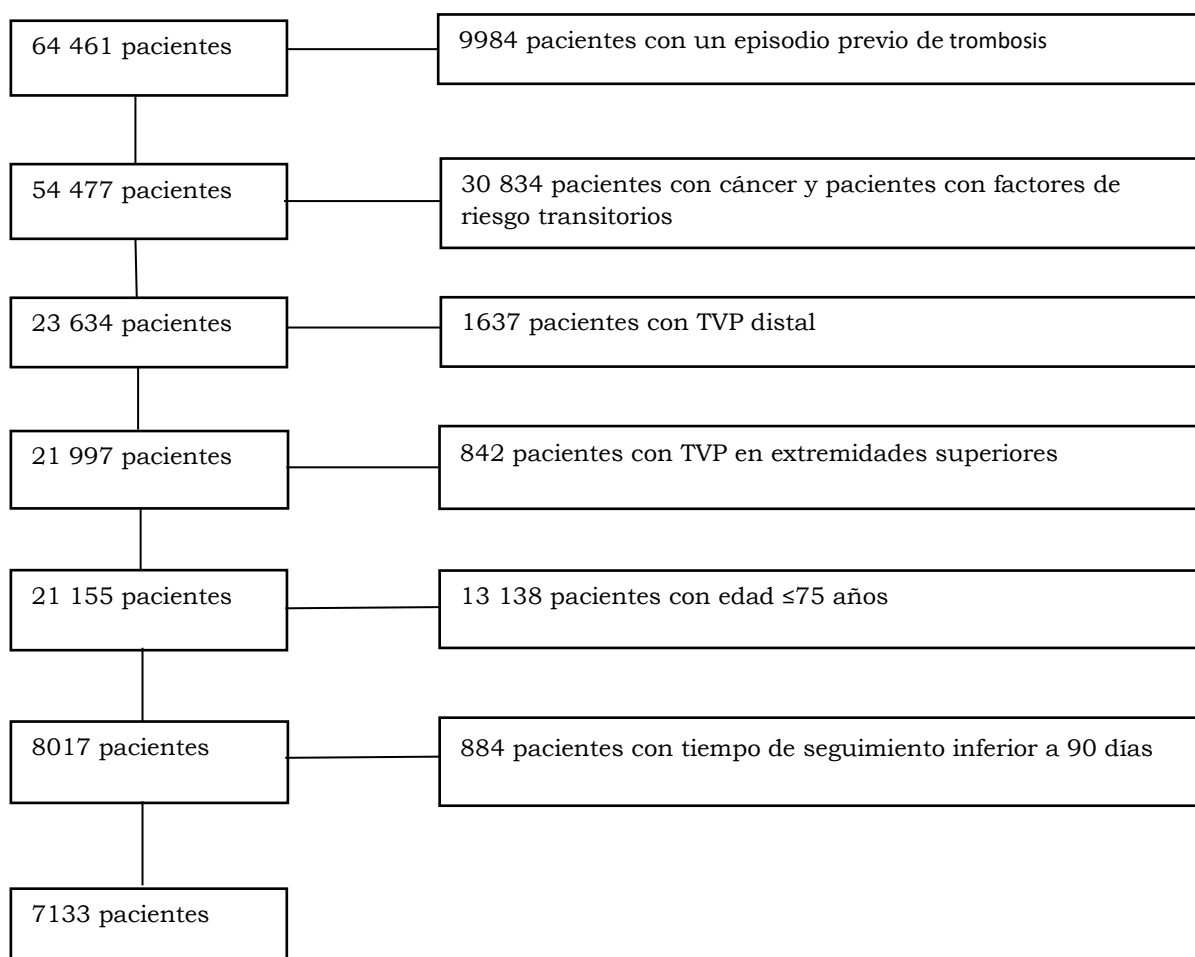
incidencia acumulada (eventos/100 pacientes-año). Con el objetivo de medir predictores de resultado, se realizó un análisis multivariante utilizando un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox, y se construyeron las correspondientes curvas de supervivencia de Kaplan Meier. Las variables candidatas se seleccionaron de variables clínicas basadas en la literatura publicada o en la opinión de expertos. Las variables incluidas en el análisis fueron: edad, sexo, peso, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardiaca crónica, aclaramiento de creatinina, hemorragia grave reciente, anemia, ETV previa, presentación inicial de la ETV y tipo de tratamiento utilizado inicialmente y a largo plazo. Los puntos de corte de edad y peso se eligieron arbitrariamente. Se utilizó el software SPSS (versión 20, SPSS Inc., Chicago, Illinois) para el manejo estadístico de los datos, y un valor p bilateral < 0.05 se consideró como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Durante el periodo comprendido entre marzo de 2001 y septiembre de 2016, se incluyeron en el registro RIETE 64 461 pacientes. De ellos, 7133 eran mayores de 75 años, presentaban un primer episodio de ETV no provocada (EP y/o TVP proximal) y continuaban con tratamiento anticoagulante más allá de los tres meses iniciales, constituyendo nuestra población de estudio (figura 5). Un 64 % de estos pacientes (4567) se presentaron inicialmente como EP (con o sin TVP concomitante) y un 36 % (2566 pacientes) tuvieron una TVP proximal como evento inicial.

Figura 5. Diagrama de pacientes



La media de edad de los pacientes con EP incluidos fue de 82.3 ± 4.7 años, y la de los pacientes con TVP proximal de 82.1 ± 4.7 años. Aunque en ambos grupos la mayoría fueron mujeres, el porcentaje de mujeres fue mayor en la EP (65 %) que en la TVP (57 %).

Los pacientes con una EP (con o sin TVP) tuvieron mayor frecuencia de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad pulmonar crónica, infarto agudo de miocardio previo o un ictus isquémico previo que los pacientes con una TVP proximal (tabla 8).

Un 0.70 % de los pacientes con una EP y un 0.39 % de los pacientes con una TVP proximal había tenido una hemorragia grave reciente; un 1.1 % de los pacientes con una EP y un 0.97 % de los pacientes con una TVP habían tenido una hemorragia grave dentro de los tres meses anteriores, no siendo significativa la diferencia.

En la presentación inicial, los pacientes con una EP tomaban agentes antiplaquetarios y presentaban insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina menor de 60 mL/min y menor de 30 mL/min con más frecuencia que los pacientes con una TVP proximal. Por otro lado, los pacientes con una EP inicial tenían anemia con menos frecuencia que los pacientes con una TVP proximal inicial (tabla 9).

Tabla 8. Descripción de la población y análisis univariante de las características sociodemográficas y clínicas. Descripción del tratamiento concomitante en la presentación inicial

	Embolia de pulmón (con o sin TVP)	Trombosis venosa profunda proximal	Odds ratio (IC 95 %)	P
Pacientes N	4 567	2 566		
Características demográficas				
Sexo masculino n (%)	1 621 (35 %)	1 111 (43 %)	0.72 (0.65-0.80)	<0.001
Edad (años ± DS)	82.3 ± 4.7	82.1 ± 4.7		0.169
Peso (kg ± DS)	71 ± 13	71 ± 12		0.339
Enfermedades concomitantes n (%)				
Diabetes mellitus	500 (11 %)	255 (9.9 %)	1.11 (0.95-1.31)	0.186
Hipertensión arterial	2 006 (44 %)	920 (36 %)	1.40 (1.27-1.55)	<0.001
Insuficiencia cardiaca crónica	645 (14 %)	167 (6.5 %)	2.36 (1.98-2.82)	<0.001
Enfermedad pulmonar crónica	748 (16 %)	268 (10 %)	1.68 (1.45-1.95)	<0.001
Infarto de miocardio previo	322 (7.1 %)	114 (4.4 %)	1.63 (1.31-2.03)	<0.001
Ictus isquémico previo	299 (6.5 %)	93 (3.6 %)	1.86 (1.47-2.36)	<0.001
Hemorragia grave reciente	32 (0.70 %)	10 (0.39 %)	1.80 (0.89-3.67)	0.109
Hemorragia grave 3 meses previos	52 (1.1 %)	25 (0.97 %)	1.17 (0.72-1.89)	0.553
Tratamientos concomitantes n (%)				
Corticosteroides	317 (6.9 %)	152 (5.9 %)	1.18 (0.97-1.45)	0.101
AINE	255 (5.6 %)	113 (4.4 %)	1.28 (1.02-1.61)	0.034
Antiplaquetarios	1 114 (24 %)	419 (16 %)	1.65 (1.46-1.87)	<0.001

Abreviaturas: DS, desviación estándar; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; IC, intervalo de confianza.

Tabla 9. Análisis univariante de los datos analíticos de la población en la presentación inicial

	Embolia de pulmón (con o sin TVP)	Trombosis venosa profunda proximal	Odds ratio (IC 95 %)	p
Pacientes N	4 567	2 566		
Datos analíticos n (%)				
CrCl <60 mL/min	3 387 (74 %)	1 790 (70 %)	1.24 (1.12-1.39)	<0.001
CrCl <30 mL/min	577 (13 %)	283 (11%)	1.17 (1.00-1.36)	0.049
Anemia	1 192 (26 %)	796 (31 %)	0.79 (0.71-0.87)	<0.001
Recuento anormal de plaquetas	153 (3.4 %)	81 (3.2 %)	1.06 (0.81-1.40)	0.678

Abreviaturas: CrCl, aclaramiento de creatinina; IC, intervalo de confianza.

La mayoría de los pacientes en ambos subgrupos (89 y 95 %) recibieron tratamiento inicial con heparina de bajo peso molecular. La heparina no fraccionada y el filtro de vena cava inferior se utilizaron con más frecuencia como tratamiento inicial en los pacientes con EP que en los pacientes con TVP proximal, mientras que los anticoagulantes de acción directa fueron indicados como tratamiento inicial en más pacientes en el subgrupo de TVP proximal (1.4 %) que en el subgrupo de EP (0.44 %). Después, la mayoría de los pacientes cambiaron a antagonistas de la vitamina K (82 % en la EP y 75 % en la TVP); un 14 % de los pacientes con una EP y un 20 % de los pacientes con TVP proximal continuaron a largo plazo con heparina de bajo peso molecular, mientras que un 3.1 % de los pacientes con una EP y un 3.7 % de los pacientes con una TVP proximal continuaron a largo plazo con anticoagulantes de acción directa (tabla 10).

La mediana de duración del tratamiento fue de 211 días (146-371) en la EP y 188 días (123-294) en la TVP proximal (tabla 10).

Tabla 10. Tratamiento de la ETV

	Embolia de pulmón (con o sin TVP)	Trombosis venosa profunda proximal	Odds ratio (IC 95 %)	p
Pacientes N	4 567	2 566		
Tratamiento inicial n (%)				
Heparina de bajo peso molecular	4 062 (89 %)	2 446 (95 %)	0.39 (0.32-0.48)	<0.001
Heparina no fraccionada	357 (7.8 %)	48 (1.9 %)	4.45 (3.28-6.04)	<0.001
Anticoagulantes de acción directa	20 (0.44 %)	35 (1.4 %)	0.32 (0.18-0.55)	<0.001
Fondaparinux	51 (1.1 %)	23 (0.90 %)	1.25 (0.76-2.05)	0.397
Filtro de vena cava	42 (0.92 %)	7 (0.27 %)	3.39 (1.52-7.56)	<0.001
Tratamiento a largo plazo n (%)				
Antagonistas de la vitamina K	3 764 (82 %)	1 929 (75 %)	1.55 (1.38-1.74)	<0.001
Heparina de bajo peso molecular	635 (14 %)	520 (20 %)	0.64 (0.56-0.72)	<0.001
Anticoagulantes de acción directa	140 (3.1 %)	95 (3.7 %)	0.82 (0.63-1.07)	0.147
Duración del tratamiento				
Media de días ± DS	333 ± 367	266 ± 279		<0.001
Mediana de días (RIQ)	211 (146-371)	188 (123-294)		
Pacientes tratados >6 meses n (%)	2 956 (65 %)	1 454 (57 %)	1.40 (1.27-1.55)	<0.001
Pacientes tratados >12 meses n (%)	1 290 (28 %)	469 (18 %)	1.76 (1.56-1.98)	<0.001

Abreviaturas: DS, desviación estándar; RIQ, rango intercuartílico; IC, intervalo de confianza.

Más de la mitad de los pacientes en ambos subgrupos (65 % en la EP y 57 % en la TVP proximal, $p < 0.001$) continuaban con tratamiento anticoagulante en el día 180 y uno de cada 4 pacientes en el día 365 (28 % en la EP y 18 % en la TVP, $p < 0.001$).

2. SEGUIMIENTO DURANTE LA ANTICOAGULACIÓN (DESPUÉS DE LOS TRES MESES INICIALES)

La mediana de duración del tratamiento de la ETV, después de los tres meses iniciales de anticoagulación, fue de 110 días (45-268), siendo el tratamiento más prolongado en los pacientes con EP que en los pacientes con TVP proximal: 121 días (55-282) frente a 99 (33-204), $p < 0.001$.

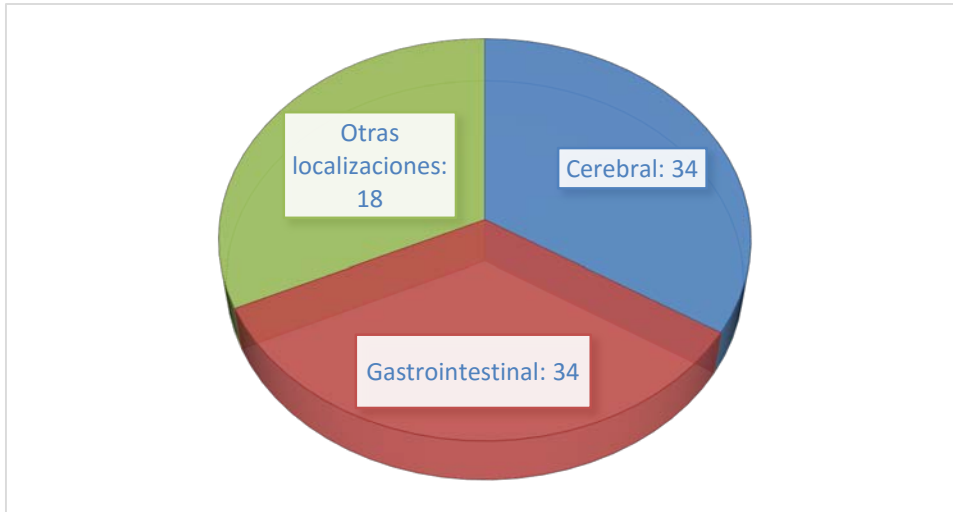
Durante la anticoagulación, después de los tres meses iniciales de tratamiento, la tasa de hemorragia grave (2.03 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 1.63-2.49) fue dos veces superior a la tasa de EP recurrente (0.83 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 0.59-1.14). La incidencia acumulada de hemorragia grave fue de 12.05 ‰, mientras que la incidencia acumulada de EP recurrente fue de 4.90 ‰. Además, la tasa de hemorragia fatal (0.37 eventos por 100 pacientes-año, IC 95%, 0.22-0.59) fue muy superior a la tasa de EP recurrente fatal (0.02 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 0.00-0.12). La incidencia acumulada de hemorragia fatal fue de 2.24‰ y la de EP recurrente fatal de 0.14‰.

La tasa de EP recurrente fue más del triple en los pacientes con una EP inicial que en los pacientes con una TVP proximal inicial (1.04 eventos por 100 pacientes año, IC 95%, 0.72-1.45 frente a 0.32 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 0.10-0.78, $p < 0.05$) con una tasa de hemorragia grave similar.

La muerte por cualquier causa fue 1.7 veces más frecuente en los pacientes con EP inicial que en los pacientes con TVP proximal inicial (5.04 eventos por 100 pacientes año, IC 95 %, 4.28-5.88 frente a 2.98, IC 95%, 2.13-4.07, $p < 0.01$).

La hemorragia grave en el global de pacientes con ETV se localizó principalmente a nivel cerebral y a nivel gastrointestinal, con porcentajes idénticos (39.5 %) (figura 6).

Figura 6. Localización de la hemorragia mayor

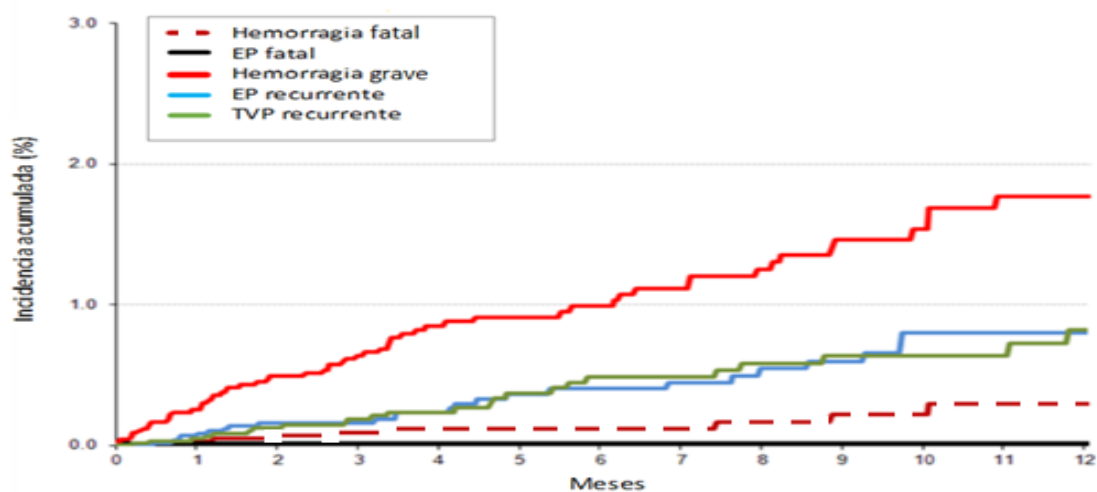


En los pacientes con EP inicial una de cada 4 hemorragias fue fatal (24 %) y casi la mitad de las hemorragias graves fueron cerebrales.

La tasa de sangrado fue superior a la tasa de EP recurrente durante el tratamiento tanto con antagonistas de la vitamina K como con heparina de bajo peso molecular. El número de pacientes con anticoagulantes de acción directa fue demasiado pequeño para establecer comparaciones.

Los eventos ocurridos durante la anticoagulación, después de los tres meses iniciales de tratamiento, se encuentran recogidos en la figura 7 y tabla 11.

Figura 7. Eventos durante la anticoagulación (después de los tres meses iniciales de tratamiento)



Días	15	30	90	180	240	360
Pacientes en riesgo	6 657	5 951	5 085	3 456	2 248	1 537
EP recurrente	1 (0.02 %)	5 (0.08 %)	9 (0.16 %)	17 (0.4 %)	20 (0.54 %)	24 (0.8 %)
TVP recurrente	2 (0.03 %)	3 (0.05 %)	10 (0.19 %)	19 (0.49 %)	21 (0.58 %)	24 (0.82 %)
Hemorragia grave	11 (0.17 %)	16 (0.25 %)	36 (0.64 %)	48 (0.99 %)	54 (1.25 %)	62 (1.77 %)
EP fatal	1 (0.01 %)	1 (0.01 %)	1 (0.01 %)	1 (0.01 %)	1 (0.01 %)	1 (0.01 %)
Hemorragia fatal	2 (0.03 %)	2 (0.03 %)	5 (0.09 %)	6 (0.11 %)	7 (0.16 %)	9 (0.29 %)

Tabla 11. Eventos durante la anticoagulación (después de los tres meses iniciales de tratamiento)

	Total		Embolia de pulmón		TVP proximal	
	N	Eventos por 100 pacientes-año	N	Eventos por 100 pacientes-año	N	Eventos por 100 pacientes-año
Pacientes, N	7 133		4 567		2 566	
Duración del tratamiento,						
Media de días ± DS	219 ± 339		243 ± 367		177 ± 279‡	
Mediana de días (RIQ)	110 (45-268)		121 (55-282)		99 (33-204)‡	
Eventos,						
EP recurrente	35	0.83 (0.59-1.14)	31	1.04 (0.72-1.45)	4	0.32 (0.10-0.78)*
TVP recurrente	36	0.85 (0.60-1.16)	14	0.46 (0.26-0.76)	22	1.80 (1.16-2.68)‡
ETV recurrente	71	1.69 (1.33-2.12)	45	1.51 (1.12-2.01)	26	2.13 (1.42-3.08)
Hemorragia grave	86	2.03 (1.63-2.49)	59	1.96 (1.50-2.51)	27	2.20 (1.48-3.15)
<i>Localización hemorragia grave</i>						
Cerebral	34	0.80 (0.56-1.10)	28	0.93 (0.63-1.32)	6	0.48 (0.20-1.01)
Gastrointestinal	34	0.80 (0.56-1.10)	19	0.63 (0.39-0.96)	15	1.22 (0.71-1.96)
Muerte	190	4.44 (3.84-5.11)	153	5.04 (4.28-5.88)	37	2.98 (2.13-4.07)†
<i>Causas de la muerte</i>						
Embolia de pulmón	1	0.02 (0.00-0.12)	0	-	1	0.08 (0.00-0.40)
Hemorragia	16	0.37 (0.22-0.59)	14	0.46 (0.26-0.75)	2	0.16 (0.03-0.53)
Cerebral	11	0.26 (0.14-0.45)	10	0.33 (0.17-0.59)	1	0.08 (0.00-0.40)
Gastrointestinal	3	0.07 (0.02-0.19)	2	0.07 (0.01-0.22)	1	0.08 (0.00-0.40)
Pacientes con AVK, N	5 693		3 764		1 929	
EP recurrente	25	0.69 (0.46-1.00)	21	0.82 (0.52-1.23)	4	0.38 (0.12-0.92)
TVP recurrente	31	0.85 (0.59-1.20)	12	0.46 (0.25-0.79)	19	1.83 (1.13-2.80)‡
ETV recurrente	56	1.56 (1.19-2.01)	33	1.29 (0.90-1.79)	23	2.22 (1.44-3.27)
Hemorragia grave	69	1.90 (1.49-2.39)	47	1.82 (1.35-2.40)	22	2.11 (1.35-3.14)
Muerte	145	3.96 (3.36-4.65)	120	4.61 (3.84-5.49)	25	2.37 (1.57-3.44)†
Pacientes con HBPM, N	1 155		635		520	
EP recurrente	10	2.01 (1.02-3.59)	10	2.93 (1.49-5.22)	0	-
TVP recurrente	4	0.79 (0.25-1.90)	2	0.57 (0.09-1.87)	2	1.31 (0.22-4.33)
ETV recurrente	14	2.85 (1.62-4.66)	12	3.54 (1.92-6.02)	2	1.31 (0.22-4.33)
Hemorragia grave	16	3.13 (1.85-4.98)	11	3.09 (1.62-5.37)	5	3.22 (1.18-7.15)
Muerte	41	8.01 (5.82-10.8)	31	8.69 (6.01-12.2)	10	6.43 (3.27-11.5)
Pacientes con ACODs, N	235		140		95	
EP recurrente	0	0.00 (0.00-3.43)	0	-	0	-
TVP recurrente	1	1.16 (0.06-5.70)	0	-	1	4.31 (0.22-21.7)
ETV recurrente	1	1.16 (0.06-5.70)	0	0.00 (0.00-4.73)	1	4.31 (0.22-21.26)
Hemorragia grave	1	1.14 (0.06-5.65)	1	1.58 (0.08-7.78)	0	-
Muerte	2	2.29 (0.38-7.56)	1	1.58 (0.08-7.78)	1	4.17 (0.21-20.7)

Comparaciones realizadas entre pacientes con EP y pacientes con TVP proximal aislada: *p < 0.05; †p < 0.01; ‡p < 0.001. Abreviaturas: DS, desviación estándar; RIQ, rango intercuartílico

3. SEGUIMIENTO TRAS LA SUSPENSIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN

Disponemos de información de 2263 pacientes tras la suspensión de la anticoagulación, 1316 con EP inicial (58 %) y 947 con TVP proximal inicial. El resto de los pacientes (n = 4870) fueron perdidos en el seguimiento (190 de ellos habían fallecido durante el tratamiento). La mediana de duración del seguimiento tras la suspensión fue de 186 días (66-445).

Tras finalizar la anticoagulación, la tasa de EP recurrente (9.31 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 8.08-10.7) fue once veces mayor que la tasa de hemorragia grave (0.84 eventos por 100 pacientes-año, IC 05%, 0.51-1.30). La incidencia acumulada de EP recurrente fue de 8.7 %, mientras que la incidencia acumulada de hemorragia grave fue de 0.79 %. Sin embargo, la tasa de EP recurrente fatal (0.33 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 0.14-0.64) fue muy similar a la tasa de hemorragia fatal (0.37 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 0.17-0.71). La incidencia acumulada de EP fatal y de hemorragia fatal fueron de 0.30 % y 0.35 %, respectivamente.

Tras la suspensión de la anticoagulación, la recurrencia en forma de EP fue cuatro veces más frecuente en los pacientes en los que el evento inicial había sido una EP que en los pacientes en los que el evento inicial había sido una TVP proximal (13.6 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %; 11.7-15.8 versus 3.30 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 2.25-4.67, $p < 0.001$) con tasas de hemorragia grave similares en los dos grupos. Del mismo modo, la recurrencia en forma de TVP fue tres veces más frecuente en los pacientes en los que el evento inicial había sido una TVP proximal que en los pacientes en los que el evento inicial había sido una EP (9.18, IC 95 %; 7.33-11.4 versus 3.01, IC 95 %, 2.16-4.09, $p < 0.001$).

El número de muertes por cualquier causa fue 1.4 veces mayor en los pacientes con EP inicial que en los pacientes con TVP proximal inicial (9.07 eventos por 100 pacientes-año, IC 95%, 7.52-10.8 versus 6.34 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 4.84-8.18, $p < 0.05$).

En el grupo de pacientes con EP inicial, la tasa de EP recurrente fatal (0.47 eventos por 100 pacientes-año, IC 95%, 0.19-0.98) fue el doble de la tasa de hemorragia fatal (0.24 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 0.06-0.64).

En el grupo de pacientes con TVP inicial, la tasa de hemorragia fatal (0.57 eventos por 100 pacientes-año, IC 95%; 0.21-1.26) fue superior a la tasa de EP recurrente fatal (0.11 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %; 0.01-0.56).

En los pacientes con EP inicial, dos de cada tres hemorragias graves (62.5 %) fueron cerebrales, y uno de cada tres sangrados (37.5 %) fue fatal.

En los pacientes con TVP proximal inicial, la mayoría de las hemorragias graves (70 %) se localizaron en el tracto gastrointestinal, y un 50 % de las hemorragias graves fueron fatales.

Los eventos que tuvieron lugar tras la suspensión de la anticoagulación se encuentran recogidos en la tabla 12.

Tabla 12. Eventos tras la suspensión de la anticoagulación

	Total		Embolia de pulmón		TVP proximal	
	N	Eventos por 100 pacientes-año	N	Eventos per 100 pacientes-año	N	Eventos por 100 pacientes-año
Pacientes, N	2 263		1 316		947	
Duración del seguimiento,						
Media de días \pm DS	347 \pm 446		352 \pm 477		340 \pm 400	
Mediana de días (RIQ)	186 (66-445)		178 (60-435)		199 (80-456)	
Eventos,						
EP recurrente	197	9.31 (8.08-10.7)	168	13.6 (11.7-15.8)	29	3.30 (2.25-4.67)‡
TVP recurrente	118	5.53 (4.60-6.60)	38	3.01 (2.16-4.09)	80	9.18 (7.33-11.4)‡
ETV recurrente	315	15.0 (13.4-16.7)	206	16.7 (14.6-19.1)	109	12.5 (10.3-15.1)*
Hemorragia grave	18	0.84 (0.51-1.30)	8	0.63 (0.29-1.20)	10	1.13 (0.58-2.02)
<i>Localización hemorragia grave</i>						
Gastrointestinal	9	0.42 (0.20-0.77)	2	0.16 (0.03-0.52)	7	0.79 (0.35-1.57)*
Cerebral	8	0.37 (0.17-0.71)	5	0.39 (0.14-0.87)	3	0.34 (0.09-0.93)
Muerte	171	7.95 (6.83-9.21)	115	9.07 (7.52-10.8)	56	6.34 (4.84-8.18)*
<i>Causas de muerte,</i>						
Embolia de pulmón	7	0.33 (0.14-0.64)	6	0.47 (0.19-0.98)	1	0.11 (0.01-0.56)
Hemorragia	8	0.37 (0.17-0.71)	3	0.24 (0.06-0.64)	5	0.57 (0.21-1.26)
Gastrointestinal	4	0.19 (0.06-0.45)	1	0.08 (0.00-0.39)	3	0.34 (0.09-0.93)
Cerebral	4	0.19 (0.06-0.45)	2	0.16 (0.03-0.52)	2	0.23 (0.04-0.75)

Comparaciones realizadas entre pacientes con EP y pacientes con TVP proximal aislada:

*p < 0.05; †p < 0.01; ‡p < 0.001. *Abreviaturas:* DS, desviación estándar; RIQ, rango intercuartílico.

4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el análisis multivariante, la presencia de anemia en el momento del diagnóstico del evento inicial (HR 2.09; IC 95 %, 1.36-3.23) y la existencia de una hemorragia grave dentro de los tres primeros meses (HR 3.82; IC 95 %, 1.20-12.2) se asociaron de forma independiente a un aumento del riesgo de sangrado durante la anticoagulación después de los tres meses iniciales. Tras la suspensión de la anticoagulación, la presentación inicial como EP se asoció de forma independiente con la presentación como EP en la recurrencia (HR 4.13; IC 95 %, 2.78-6.13) (tabla 13).

Tabla 13. Análisis multivariante de la hemorragia grave durante el tratamiento anticoagulante después de los tres primeros meses y de la EP en la recurrencia tras la suspensión de la anticoagulación

	Hemorragia grave (durante la anticoagulación después de los tres primeros meses) HR (IC 95%)	p	Embolia de pulmón en la recurrencia (tras suspender la anticoagulación) HR (IC 95 %)	p
Presentación inicial como EP	-	-	4.13 (2.78-6.13)	< 0.001
Anemia	2.09 (1.36-3.23)	0.001	-	-
Hemorragia grave los 3 primeros meses	3.82 (1.20-12.2)	0.023	-	-

Abreviaturas: HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza.

DISCUSIÓN

La duración del tratamiento anticoagulante en los pacientes mayores de 75 años con un primer episodio de ETV no provocada debe decidirse teniendo en cuenta el riesgo de hemorragia grave durante la anticoagulación, el riesgo de recurrencia de la ETV (sobre todo, recurrencia en forma de EP) tras la suspensión del tratamiento y la mortalidad específica tanto por hemorragia durante la anticoagulación como por recidiva tras la suspensión.

En nuestro estudio, se define la ETV no provocada como la que tiene lugar en ausencia de cáncer, fractura o cirugía en los dos últimos meses, inmovilización durante cuatro días o más por algún motivo no quirúrgico en los dos últimos meses, viaje de duración superior a seis horas en últimas tres semanas o en ausencia de síndrome antifosfolípido conocido en el momento del diagnóstico. Dada la edad de nuestros pacientes, quedan excluidos *per se* aquellos con embarazo, parto o tratamiento hormonal en los dos últimos meses.

Es importante recordar que la propia definición de ETV no provocada no es homogénea en la literatura. La definición de factor de riesgo temporal difiere entre los distintos estudios, pero en la mayoría se incluye el cáncer, la cirugía reciente, la escayola o la inmovilización de miembro inferior y el reposo en cama, no considerándose este último factor de riesgo en un trabajo reciente (80). La duración del reposo en cama varía también de una a otra publicación, incluyéndose como factor de riesgo el reposo de tres o más de tres días en unos trabajos (9–13), en otros el reposo de más de una semana (14–16), no quedando establecida la duración del mismo en otros casos (17). En la mayoría de los estudios, los factores de riesgo temporales de trombosis [trauma (9–14,18), cirugía (9–14,18), inmovilización (9–13), embarazo (11,16)] se tienen en consideración si han tenido lugar en los tres meses previos al evento trombótico. En otros, no se hace referencia al periodo de tiempo durante el cual se consideran factores de riesgo (15,17). Tampoco se encuentran registrados en la mayoría de las ocasiones otros factores de riesgo temporales como los viajes en avión de más de 6-8 horas (9–16,18) que, sin embargo, si se recogen como factor de riesgo en las últimas guías del ACCP, publicadas en el año 2016 (112), en las que se define la ETV no provocada como la que tiene lugar en ausencia de cáncer o factor de riesgo temporal, ya sea quirúrgico o no (por ejemplo lesión en miembro inferior, vuelo mayor de 8 horas, embarazo, tratamiento estrogénico).

Por tanto, dada la falta de homogeneidad de la definición de ETV no provocada en la literatura, nuestra definición es tan válida como otras.

Nuestros resultados, obtenidos de una larga serie de pacientes consecutivos con ETV, muestran que la mayoría de los pacientes con ETV no provocada (EP y/o TVP proximal) mayores de 75 años continuaron anticoagulados más allá de los tres meses iniciales (de 8017 pacientes solo se excluyeron 884 por tener un tiempo de seguimiento inferior a 90 días). Cabe destacar que la mayoría de los pacientes recibieron tratamientos durante más de seis meses (65 % de pacientes en la EP y 57 % en la TVP).

Los pacientes con una EP como evento inicial recibieron tratamientos más prolongados que los pacientes con una TVP proximal inicial (anticoagulación durante de más de seis meses OR 1.40; IC 95 %, 1.27-1.55, $p < 0.001$; anticoagulación durante más de 12 meses OR 1.76; IC 95 %, 1.56-1.98, $p < 0.01$). Si bien es cierto que las guías del ACCP (112) no establecen diferentes recomendaciones en función del evento inicial, este hecho se debe probablemente a la mayor percepción de gravedad del médico tratante cuando la ETV se manifiesta inicialmente como EP. Esta percepción se basa, en primer lugar, en que la mortalidad descrita de la EP es mayor que la mortalidad de la TVP y, en segundo lugar, en que la mayoría de las recurrencias de la EP se producen en forma de EP.

En un estudio de cohortes danés publicado en el año 2014 (48), la tasa de mortalidad a los 30 años de los pacientes con EP con respecto a la de la población general fue de 2.77 (IC 95 %, 2.74-2.81), mientras que dicha tasa fue de 1.55 en la TVP (IC 95 %, 1.53-1.57). En un estudio previo, en el que se realizó seguimiento durante 25 años de pacientes con ETV, se concluyó que la presencia de EP \pm TVP constituía un factor predictor de reducción de la supervivencia hasta tres meses después del evento comparado con la presencia de TVP aislada (20).

En nuestro trabajo, la mortalidad por cualquier causa fue en torno a 1.5 veces mayor en los pacientes con una EP inicial con respecto a los pacientes con una TVP proximal inicial, tanto durante la anticoagulación (5.04 eventos por 100 pacientes año, IC 95 %, 4.28-5.88 versus a 2.98 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 2.13-4.07, $p < 0.01$), como tras la suspensión del tratamiento (9.07 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 7.52-10.8 versus

6.34 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 4.84-8.18, $p < 0.05$). Asimismo, los pacientes con una EP inicial tuvieron una mayor frecuencia de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad pulmonar crónica, infarto de miocardio previo o ictus isquémico previo; además, los pacientes con una EP inicial estuvieron tratados con AINE y antiplaquetarios con más frecuencia, y también con mayor frecuencia tuvieron insuficiencia renal crónica con aclaramiento de creatinina menor de 30 y 60 mL/min. La mayor comorbilidad de los pacientes con una EP inicial puede estar implicada en la mayor mortalidad por cualquier causa encontrada. Al no haber realizado el estudio detallado de las causas de muerte, no podemos analizar este dato en profundidad.

En segundo lugar, son varios los estudios que objetivan que tras la suspensión de la anticoagulación la mayoría de las recurrencias de la EP inicial se producen en forma de EP y la mayoría de las recurrencias de la TVP inicial se producen en forma de TVP (16,47,74,80,98). Estos resultados se confirman en nuestro trabajo, en el que encontramos que en los pacientes con una EP recurrente, es más probable que el evento inicial fuera una EP que una TVP proximal (13.6 eventos por 100 pacientes año, IC 95 %, 11.7-15.8 frente a 3.30 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 2.25-4.67, $p < 0.001$), y en los pacientes con una TVP recurrente es más probable que el evento inicial fuera una TVP proximal que una EP (9.18, IC 95 %, 7.33-11.4 frente a 3.01 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 2.16-4.09, $p < 0.001$).

Así, ambos factores (mayor mortalidad de la EP y mayor recurrencia de la EP inicial en forma de EP) justifican la mayor duración de la anticoagulación de los pacientes con EP inicial que encontramos en el presente estudio, basado en datos de vida real.

Durante la anticoagulación, como era esperable, la tasa de hemorragia grave (2.03 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 1.63-2.49) fue superior a la tasa de recurrencia de la ETV en general (1.69 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 1.33-2.12) y fue el doble de la tasa de recurrencia en forma de EP (0.83 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 0.59-1.14). Esta baja tasa de recurrencia se encuentra en línea con la literatura previa. Así, las guías del ACCP publicadas en el año 2016 (112) consideran que la recurrencia de la ETV estando con tratamiento anticoagulante es inusual y debería llevarnos a

reevaluar si el evento es realmente una recurrencia de la ETV, si el cumplimiento terapéutico es adecuado o si existe una enfermedad tumoral subyacente.

Nuestra tasa de hemorragia grave durante la anticoagulación es menor que la referida en las guías del ACCP del año 2016 (112), en las que se describe una tasa ≥ 6.5 eventos por 100 pacientes año en aquellas personas consideradas de alto riesgo. Nuestros pacientes quedarían incluidos dentro de este grupo de alto riesgo al sumar dos puntos en la escala de categorización del riesgo de sangrado que ellos proponen (un punto por ser >65 años y otro punto por ser >75 años). Cabe destacar que dentro de las escalas de predicción de riesgo de sangrado, solo la del ACCP mostró un modesto valor predictivo después de los tres meses iniciales de anticoagulación, con un área bajo la curva de 0.63 (210).

Nuestra tasa de hemorragia grave durante la anticoagulación (después de los tres meses iniciales) también es discretamente inferior a la referida por Linkins *et al.* (87) (2.74 por 100 pacientes-año), lo que llama la atención, ya que en este metaanálisis se incluyeron pacientes más jóvenes que los nuestros, y la edad es un factor de riesgo de sangrado conocido en los pacientes anticoagulados (10,109,112,192,198,199,206–209,214). Además, no debemos olvidar que en nuestro estudio se recogen datos de la “vida real” de los pacientes, más allá de los estrictos criterios de selección de los ensayos clínicos.

Sin embargo, en otro estudio posterior publicado en el año 2011, en el que se incluyeron 4093 pacientes ≥ 80 años en los que se inició tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K como prevención del ictus en la fibrilación auricular o como prevención secundaria en la ETV, se describió una tasa de hemorragia grave después de los tres meses iniciales de 1.63 por 100 pacientes-año, más similar a la nuestra (204).

Las hemorragias graves durante la anticoagulación se localizaron principalmente a nivel gastrointestinal (39.5 %) y cerebral (39.5 %). En estudios previos, la hemorragia gastrointestinal fue la localización más frecuente (221,222). Así, en un estudio reciente publicado en el año 2017, en el que se analizaron las hemorragias graves en pacientes ≥ 66 años en tratamiento con antagonistas de la vitamina K o con anticoagulantes de acción

directa, la hemorragia gastrointestinal fue la más frecuente en ambos grupos (222). Probablemente, debido al perfil de nuestros pacientes (>75 años, HTA, ictus isquémico previo (223)), la localización intracraneal de la hemorragia sea más frecuente y alcance el mismo porcentaje que la hemorragia gastrointestinal.

Cabe destacar que en uno de cada tres pacientes con sangrado grave no fatal (23 de 70, 33 %) la localización de la hemorragia fue cerebral, que a menudo produce secuelas a largo plazo de mayor relevancia clínica que la propia EP. En un artículo reciente publicado en el 2017, se describe que solo entre un 12 % y un 39 % de los pacientes alcanzan la independencia funcional a largo plazo después de una hemorragia cerebral (224).

Si analizamos la localización de la hemorragia en función de la presentación inicial, vemos que los pacientes con una EP inicial tuvieron más sangrados graves a nivel cerebral (47.4 %) que a nivel gastrointestinal (32.2 %). Por otro lado, los pacientes con una TVP proximal inicial tuvieron más hemorragias graves a nivel gastrointestinal (55.5 %) que a nivel cerebral (22.2 %). Los pacientes con una EP inicial eran con más frecuencia hipertensos o habían tenido un ictus isquémico previo, factores que se han relacionado con la hemorragia cerebral en los pacientes anticoagulados (223), y que pueden justificar el mayor número de hemorragias cerebrales en los pacientes con EP inicial.

La tasa de hemorragia fatal durante la anticoagulación después de los tres meses iniciales registrada (0.37 eventos por 100 pacientes año, IC 95 %, 0.22-0.59) también fue mayor que la tasa de EP fatal (0.02 eventos por 100 pacientes año, IC 95 %, 0.00-0.12). Esta tasa de hemorragia fatal es menor que la descrita en otros estudios. Linkins *et al.* (87) describen una tasa de hemorragia fatal después de los tres primeros meses de 0.63 por 100 pacientes-año. Cabe destacar, sin embargo, que la tasa de letalidad de la hemorragia grave en nuestro estudio (18.6 %) es mayor que la descrita en dicho metaanálisis (9.1 %), lo cual probablemente se encuentra en relación con las características de nuestros pacientes.

La mayor parte de las hemorragias fatales (69 %) se localizaron a nivel cerebral. En el metaanálisis de Linkins *et al.* (87), solo un 30 % de las hemorragias fatales se localizaron a nivel cerebral, aunque en 8 pacientes no

se conocían los detalles del sangrado fatal, por lo que hasta un 51 % de los episodios fatales se pudieron deber a una hemorragia cerebral. Sería preciso saber con mayor exactitud las características basales y las comorbilidades de los pacientes en el metaanálisis de Linkins. Otros estudios previos, en los que también se incluyeron pacientes anticoagulados como prevención del ictus por una fibrilación auricular persistente o por otras causas cardiológicas, objetivaron porcentajes más elevados. Así, en un estudio publicado por Landefeld *et al.* (214), la hemorragia cerebral fue la causa más frecuente de hemorragia fatal (un 63.6 % de los episodios fatales); en otro estudio publicado por Palareti *et al.* (187), el 100 % de las hemorragias fatales se localizaron a nivel cerebral.

En nuestro trabajo, un 32 % de los pacientes con hemorragia cerebral falleció (11 de 34), en línea con un estudio reciente multicéntrico retrospectivo en el que un 38 % de los pacientes falleció dentro de los 30 primeros días después de una hemorragia cerebral (225). Estudios previos recogen mortalidades más elevadas. Así, en el metaanálisis de Linkins *et al.* (87), un 46 % de las hemorragias cerebrales fueron fatales, en estudios previos se refiere una mortalidad del 60 % (223).

Al realizar el análisis multivariante solo encontramos dos factores asociados de forma independiente con el riesgo de hemorragia grave durante la anticoagulación después de los tres meses iniciales: por un lado, la anemia y por otro, la hemorragia grave previa en los tres meses primeros meses de tratamiento. La presencia de anemia es uno de los factores recogidos en la mayoría de las escalas de riesgo hemorrágico, centradas en ETV (10,59,112,192,199,218–220) o no (109,206–209,214). De la misma forma, el sangrado reciente también se encuentra recogido en la mayoría de las escalas, centradas (10,59,112,192,199,218) o no (109,206–209,214) en ETV.

Al realizar el análisis en función del anticoagulante utilizado, en los pacientes anticoagulados con heparina más allá de los tres meses iniciales, las tasas de ETV recurrente, EP recurrente y hemorragia grave fueron superiores a las registradas en pacientes con antagonistas de la vitamina K, aunque no se realizaron comparaciones directas.

En una revisión de la Cochrane publicada en el año 2012 (226), se compararon antagonistas de la vitamina K con heparina de bajo peso

molecular en el tratamiento a largo plazo de la ETV, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la recurrencia de la ETV y a la mortalidad global. Con respecto a la hemorragia mayor, se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor de la heparina (OR 0.50; IC 95 %, 0.31 a 0.79). Cuando se analizaron solo los ensayos de mayor calidad, se observó una tendencia a la reducción de la hemorragia grave a favor de la heparina, pero sin significación estadística (OR 0.62; IC 95 %; 0.36 a 1.07). Por tanto, en esta revisión no se evidenció que la heparina de bajo peso molecular fuera más eficaz en el tratamiento a largo plazo, aunque pueden ser más seguras que los antagonistas de la vitamina K.

Las mayores tasas de EP recurrente y hemorragia grave e incluso la mayor tasa de mortalidad registrada en nuestro trabajo en los pacientes con heparina de bajo peso molecular (en relación a las recogidas en pacientes con antagonistas de la vitamina K), probablemente se puedan explicar por la propia elección de tratamiento que hace el médico responsable. Probablemente se utilice heparina de bajo peso molecular en los pacientes con mayor riesgo percibido de sangrado (más frágiles, con mala situación funcional, mayor polimedicación...), con frecuencia excluidos en los ensayos clínicos.

En resumen, en nuestro estudio, durante la anticoagulación (después de los tres meses iniciales de tratamiento), la tasa de hemorragia grave fue superior a la tasa de recurrencia de la ETV en general y fue el doble de la tasa de recurrencia en forma de EP. Las hemorragias graves se localizaron principalmente a nivel gastrointestinal y cerebral, registrándose una hemorragia cerebral en uno de cada tres pacientes con sangrado grave no fatal. Los pacientes con una EP inicial tuvieron más hemorragias graves a nivel cerebral que a nivel gastrointestinal, mientras que los pacientes con una TVP proximal inicial tuvieron más hemorragias graves a nivel gastrointestinal. Los factores que se asociaron de forma independiente a un mayor riesgo de sufrir una hemorragia grave durante la anticoagulación fueron la anemia y la hemorragia grave en los tres meses iniciales de tratamiento. La tasa de hemorragia fatal también fue mayor que la tasa de EP fatal, localizándose a nivel cerebral la mayor parte de las hemorragias fatales.

Una vez suspendida la anticoagulación, la tasa de recurrencia de la ETV que encontramos (15 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 % 13.4-16.7) se

encuentra en la línea de los resultados publicados por otros autores (16,71,80) y es muy superior a la tasa de hemorragia mayor.

Prandoni *et al.* (16) describieron, en el subgrupo de pacientes con ETV no provocada, una incidencia acumulada de recurrencia de un 10 % a los seis meses y un 15 % a los doce meses. Kyrle *et al.* (80) encontraron un riesgo acumulado de recurrencia de casi un 10 % un año después de suspender la anticoagulación. Boutitie *et al.* (71) publicaron una tasa de recurrencia de la ETV no provocada en los primeros 6 meses tras la suspensión de la anticoagulación, recibida durante 3 meses, de 14.9 eventos por 100 pacientes/año en la EP y 17 eventos por 100 pacientes año en la TVP.

Otros estudios previos describen tasas de recurrencia de la ETV más dispares. Así, en el estudio de Agnelli *et al.* (14), la incidencia de recurrencia de la ETV tras la suspensión de la anticoagulación, con un seguimiento entre 2.25 y 3.1 años, se situó en torno al 5 % por paciente-año. Kearon *et al.* (9), en un estudio previo publicado en 1999, con 9 meses de media de seguimiento tras finalizar el tratamiento, comunicaron una tasa de recurrencia de 27.4 % por paciente-año.

Es cierto que en nuestro trabajo solo se incluyeron en el análisis tras la suspensión de la anticoagulación a 2263 de los 7133 pacientes iniciales (31.7 %). Al no haber realizado el análisis comparativo de las características de los pacientes que continuaron anticoagulados y los que no, no podemos excluir que en el grupo de los que continuaron anticoagulados estén incluidos pacientes con mayor riesgo de recurrencia que en el segundo grupo, y esto puede jugar un papel en la tasa de recurrencia tras la suspensión de la anticoagulación descrita, que puede estar infraestimada.

La tasa de recurrencia de la EP tras la suspensión de la anticoagulación que encontramos en nuestro trabajo es discretamente más elevada que la tasa de recurrencia de la TVP proximal (16.7 frente a 12.5 eventos por 100 pacientes año, $p < 0.05$). Los resultados de los estudios previos en este punto son contradictorios.

Así, en el estudio de Prandoni *et al.* (16), uno de los factores en la ETV no provocada que se relacionó de forma independiente con la recurrencia de la

ETV fue la presentación inicial como TVP proximal (HR 1.50; IC 95 %, 1 a 2.27).

En el estudio de Kylre *et al.* (80), el riesgo acumulado de recurrencia a los 20 años fue de un 44 % en la EP (clasificados inicialmente como EP aquellos con EP aislada o EP con TVP) y 47 % en la TVP proximal.

Kovaks *et al.* (152) encontraron que en los pacientes con un primer episodio de TVP proximal aislada no provocada, el riesgo de recurrencia fue 2.1 veces mayor que en los pacientes con EP aislada no provocada. Sin embargo, cuando se analizó a los pacientes con TVP proximal frente a los pacientes con EP y TVP esta diferencia no se mantuvo, describiéndose una tasa anual de recurrencia de un 11.2 en la TVP (IC 95 %, 8.7-1.2) frente a un 11.8 % (IC 95 %, 7.4-17.3) en la EP con TVP.

En un metaanálisis de siete estudios no centrados exclusivamente en ETV no provocada, publicado por Baglin *et al.* (98), la tasa de recurrencia acumulada a los cinco años en los pacientes con EP como evento inicial (con o sin TVP) fue similar a la registrada en los pacientes con TVP (proximal o distal) como evento inicial (HR 0.96; IC 95 %, 0.75-1.24), persistiendo la ausencia de diferencia al realizar la comparación entre pacientes con EP aislada y TVP aislada (HR 0.85; IC 95 %, 0.66-1.10).

En el modelo de predicción de la recurrencia de Viena (180), publicado en el año 2010, la presencia de EP inicial confiere mayor puntuación en el cálculo de la probabilidad de recurrencia de la ETV que la presencia de TVP proximal.

Vemos, por tanto, como los resultados en la literatura no son homogéneos. Es posible que al haber incluido en el presente análisis en el grupo de EP los pacientes con o sin TVP, hayamos obtenido tasas de recurrencia más elevadas que si hubiéramos incluido únicamente pacientes con EP aislada.

Es sabido que las tasas de incidencia de la ETV aumentan exponencialmente con la edad (27,29,30). Podríamos *a priori* esperar encontrar en este estudio, al estar centrado en pacientes mayores de 75 años, una tasa de recurrencia tras la suspensión de la anticoagulación superior a la descrita en otros trabajos no centrados en pacientes tan mayores. Sin embargo, debemos tener en cuenta que los datos sobre el efecto de la edad en la recurrencia de la ETV son escasos y contradictorios (16,80,154,167,185).

Nuestra tasa de EP recurrente fatal (0.33 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 0.14-0.64) y de letalidad (3.55 %) son similares a la descritas en la literatura. Las guías del ACCP, en ausencia de ensayos clínicos robustos que evalúen la mortalidad de la EP recurrente, asumen una tasa de letalidad de 3.6 % (59). Esta tasa de letalidad se basa en una revisión sistemática de 13 estudios de cohortes y 56 ensayos clínicos randomizados publicada por Carrier *et al.* (84) en el año 2010, en la que se describe una incidencia de ETV recurrente fatal de 0.3 por 100 pacientes-año tras suspender la anticoagulación, similar a la nuestra. Sin embargo, es importante destacar que en esta revisión los estudios incluidos o no subdividen los resultados en función de la presentación inicial (clasifican el evento inicial como ETV sin especificar o como TVP) o no registran recurrencias ni mortalidad en el subgrupo de EP inicial, por lo que los autores señalan que no pueden determinar la tasa de ETV recurrente fatal en los pacientes con EP inicial. En nuestro estudio, encontramos en los pacientes con una EP inicial una tasa de EP recurrente fatal de 0.47 eventos por 100 pacientes-año (IC 95 %, 0.19-0.98) y de 0.11 eventos por 100 pacientes-año (IC 95 % 0.01-0.56) en los pacientes con TVP inicial, sin ser la diferencia estadísticamente significativa. Por tanto, este trabajo aporta a la literatura las tasas de mortalidad en función de la presentación inicial.

No tenemos conocimiento de ningún estudio de vida real en la literatura que haya descrito lo que ocurre en los pacientes mayores tras suspender la anticoagulación. Desafortunadamente, el único factor independiente predictor de recurrencia en forma de EP tras la suspensión del tratamiento anticoagulante fue la presentación inicial como EP. Como desarrollamos inicialmente, son varios los estudios que objetivan que tras la suspensión de la anticoagulación, la mayoría de las recurrencias de la EP inicial se producen en forma de EP y la mayoría de las recurrencias de la TVP inicial se producen en forma de TVP (16,47,74,80,98).

La mediana de duración del seguimiento tras la suspensión del tratamiento fue de solo 6 meses. Aunque es cierto que sería muy interesante tener un seguimiento más prolongado en el tiempo, este periodo inicial, como veremos a continuación, tiene un papel fundamental en la evaluación de las recurrencias.

Los anticoagulantes orales son muy eficaces en la reducción del riesgo de recurrencia (consiguen una reducción relativa mayor del 90 %) (14,15,17). Sin embargo, este beneficio parece que desaparece tras la suspensión del tratamiento (14,15,17,47), con tasas de recurrencia a largo plazo en los pacientes con tratamientos largos que alcanzan las de los pacientes con tratamientos cortos (lo que se denomina fenómeno de “catch up”) (81). Son varios los estudios publicados en los que se muestra que, tras la suspensión de la anticoagulación, el riesgo de recurrencia será inicialmente alto y descenderá a lo largo del tiempo.

En un estudio publicado por Prandoni *et al.* (16) en el año 2007, la incidencia acumulada de ETV recurrente en los pacientes con un primer episodio de ETV no provocada fue de 10 % a los seis meses, 15 % a los doce meses, 26.3 % a los tres años, 40.8 % a los cinco años, 46.4 % a los ocho años, y 52.6 % a los diez años. En otro estudio más reciente, publicado por Kyrle *et al.* (80) en el año 2016, el riesgo acumulado de recurrencia aumentó de forma continua (10 % al año, 32 % después de 10 años y 44 % después de 20 años) mientras que el riesgo de recurrencia disminuyó de forma continua (HR: 3.9 eventos por 100 pacientes-años a los 10 años, 3.3 eventos por 100 pacientes-año a los 20 años).

Rodger *et al.* (81), en un artículo publicado en el año 2010, sugieren pensar en el riesgo de recurrencia en función del tiempo, existiendo tras suspender la anticoagulación una joroba inicial de riesgo alto que disminuye a lo largo del tiempo. A pesar de que el riesgo de recurrencia acumulado es alto, una vez que un paciente lleva varios años sin una recurrencia, el riesgo de recurrencia posterior es mucho menor (3-5 % por año).

La mediana de seguimiento en nuestro estudio tras la suspensión de la anticoagulación (6 meses) probablemente represente parte de ese periodo inicial en el que la recurrencia es más probable y que existirá siempre, independientemente del tiempo que mantengamos la anticoagulación. Un tiempo de seguimiento más prolongado podría aportar información adicional muy importante.

Como comentamos previamente y como era esperable, las tasas de recurrencia que encontramos tras la suspensión de la anticoagulación son muy superiores a las tasas de hemorragia mayor. Así, la tasa de EP recurrente es once veces

mayor que la tasa de hemorragia grave (9.31 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 8.08-10.7 frente a 0.84 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 0.51-1.30). La tasa de recurrencia de la ETV en general (15 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 13.4-16.7) fue 17.85 veces mayor que la tasa de hemorragia mayor.

Pero, aunque la tasa de hemorragia grave tras la suspensión de la anticoagulación que encontramos sea claramente inferior a la tasa de recurrencia, no podemos olvidar que los pacientes con ETV también pueden sangrar tras interrumpir la anticoagulación, y esto puede tener un impacto en las recomendaciones de tratamiento extendido. Castelluci *et al.* (205) publicaron, en el año 2014, una revisión sistemática en la que se incluyeron 11 estudios y 3965 pacientes seguidos una media de 24 meses con el objetivo de registrar las tasas de hemorragia grave y hemorragia fatal en pacientes randomizados a, como prevención secundaria de la ETV, recibir placebo o permanecer en observación sin recibir anticoagulación. En este estudio, se describió en una tasa global de hemorragia grave de 0.45 por 100 pacientes-año y una tasa global de hemorragia grave fatal de 0.14 eventos por 100 pacientes-año. La tasa de hemorragia grave tras suspender la anticoagulación que encontramos en nuestro trabajo (0.84 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 0.51-1.30) y la tasa de hemorragia fatal (0.37 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 0.17-0.71), son el doble de las descritas por Castelluci *et al.* (205), lo cual probablemente se deba, en primer lugar, a la inclusión en nuestro estudio de pacientes no seleccionados (sin los estrictos criterios de exclusión de los ensayos clínicos) y, en segundo lugar, a que en su revisión los pacientes eran más jóvenes (la edad media varió entre 53 y 68 años) y la mayoría con función renal normal (aclaramiento de creatinina ≥ 80 mL/min en aquellos estudios en los que se registró la función renal). De hecho, en las guías del ACCP publicadas en el año 2016 (112), en los pacientes de alto riesgo hemorrágico (grupo en el que se incluirían nuestros pacientes por ser mayores de 75 años), se describe una tasa de hemorragia grave basal ≥ 2.5 por 100 pacientes-año, superior a la que encontramos en nuestro trabajo. Tampoco podemos descartar que parte del porcentaje de hemorragias que encontramos tras suspender la anticoagulación en nuestros pacientes pueda ser debido al tratamiento con ácido acetil salicílico como prevención secundaria de la ETV, práctica que se venía haciendo desde años y que se

recoge en la última edición del ACCP, en la que se sugiere indicar aspirina en los pacientes que deciden no continuar anticoagulados, con un grado de recomendación 2B (112). Cabe destacar que esta recomendación de las últimas guías se basa en dos ensayos clínicos en los que comparado con placebo, el beneficio de la aspirina en cuanto a reducción de la recurrencia superó el incremento del riesgo de sangrado, que no fue estadísticamente significativo (227-229). Pero es importante señalar que en estos dos ensayos clínicos (227,229), la media de edad de los pacientes fue inferior a la de los incluidos en este análisis. De hecho, las guías señalan que si los pacientes con un primer episodio de ETV no provocada rechazan continuar anticoagulados porque tienen factores de riesgo de sangrado (como los incluidos en nuestro trabajo), el beneficio neto de la aspirina se espera sea inferior al recogido en los ensayos (112).

Sorprendentemente, tras la suspensión de la anticoagulación, la tasa de hemorragia fatal que encontramos (0.37 eventos por 100 pacientes-año, IC 95 %, 0.17-0.71) fue superior a la tasa de EP recurrente fatal (0.33 eventos por 100 pacientes-año, IC 95%, 0.14-0.64). Y, como comentamos previamente, esto puede influir en las recomendaciones de tratamiento extendido. Deberíamos conocer con más detalle las características de estos pacientes, más allá de la edad, para poder sacar conclusiones en este sentido. Al tratarse de un estudio de vida real, es posible que el médico tratante haya decidido suspender la anticoagulación en los pacientes con mayor riesgo de sangrado y mayor comorbilidad, y esto puede haber influido en las tasas de hemorragia grave y hemorragia fatal encontradas. Puede incluso que la decisión de suspender la anticoagulación fuera tomada por eventos hemorrágicos durante los tres primeros meses.

En resumen, tras la suspensión de la anticoagulación encontramos una tasa de recurrencia de la ETV en la línea de los resultados publicados por otros autores y muy superior a la tasa de hemorragia mayor. La tasa de recurrencia de la EP fue superior a la tasa de recurrencia de la TVP proximal, siendo la presentación inicial como EP el único factor independiente predictor de recurrencia en forma de EP. Nuestra tasa de EP recurrente fatal también fue similar a la descrita en la literatura, mientras que las tasas de hemorragia grave y hemorragia grave fatal fueron superiores a las de estudios previos publicados.

Como comentamos inicialmente, la duración del tratamiento anticoagulante debe ser decidida teniendo en cuenta, por un lado, el riesgo de hemorragia grave durante la anticoagulación y, por otro lado el riesgo de recurrencia de la ETV (sobre todo, la recurrencia en forma de EP) tras la suspensión de la misma. En nuestro estudio, la tasa de recurrencia tras la suspensión de la anticoagulación fue superior a la tasa hemorragia grave durante la anticoagulación después de los tres meses iniciales; por otro lado, la mortalidad por recurrencia de la ETV tras finalizar la anticoagulación fue muy similar a la mortalidad por hemorragia durante la anticoagulación después de los tres meses iniciales. Si pudiéramos identificar de forma precisa que pacientes tienen mayor riesgo de EP recurrente y quienes tienen mayor riesgo de hemorragia mayor, podríamos seleccionar a los pacientes que se beneficiarían del tratamiento extendido. Surge, por tanto, la necesidad de crear escalas de predicción de recurrencia y hemorragia desarrolladas a partir de poblaciones mayores de 75 años con ETV no provocada, dada la importancia que esta población tiene en la práctica médica habitual en nuestros hospitales y que, sin embargo, no se traduce en los ensayos clínicos ni en otros estudios.

La mayor parte de la evidencia con respecto al tratamiento extendido se deriva de estudios en pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K (9,11,12,18,107). Hasta hace unos años, los únicos fármacos recomendados como tratamiento inicial en la ETV eran la heparina (heparina de bajo peso molecular y heparina no fraccionada) o el fondaparinux y, como tratamiento a largo plazo, la heparina de bajo peso molecular y principalmente los antagonistas de la vitamina K (warfarina o acenocumarol). La utilización de estos últimos se encuentra limitada por su estrecho margen terapéutico, la necesidad de realizar controles de coagulación periódicos y las interacciones farmacológicas y alimentarias. La heparina de bajo peso molecular precisa la administración subcutánea diaria y además se asocia a osteoporosis. En los últimos años, el desarrollo de los anticoagulantes de acción directa (inhibidores directos de la trombina e inhibidores directos del factor Xa) ha supuesto una nueva opción en el tratamiento de la ETV que como desarrollaremos a continuación, puede cambiar el manejo de la anticoagulación extendida en la ETV.

Los ensayos clínicos, RE-SONATE (118), EINSTEIN-Extension (119) y AMPLIFY-Extension (94) compararon los anticoagulantes de acción directa (dabigatran, rivaroxaban y apixaban respectivamente) frente a placebo en el tratamiento extendido de la ETV. Solo en un trabajo se han comparado los anticoagulantes de acción directa (dabigatran) frente a los antagonistas de la vitamina K en el tratamiento extendido de la ETV (RE-MEDY) (118).

Estos estudios confirman la eficacia de los anticoagulantes de acción directa en el tratamiento extendido de la ETV, con mayor seguridad, y se encuentran recogidos en las últimas guías del ACCP publicadas en el año 2016, en las que se señala que proporcionan evidencia de moderada calidad sobre la eficacia y seguridad similares de dabigatran y antagonistas de la vitamina K en el tratamiento extendido de la ETV y sobre la eficacia de cualquiera de los anticoagulantes de acción directa en la prevención de la recurrencia de la ETV, sin un riesgo elevado de hemorragia (112). Esta última edición de las guías del ACCP sugiere utilizar dabigatran, rivaroxaban, apixaban o edoxaban por encima de los antagonistas de la vitamina K en el tratamiento de la TVP o EP en los pacientes sin cáncer durante los tres primeros meses (grado de recomendación 2B). En los pacientes que reciben tratamiento extendido sugieren no existe necesidad de cambiar el tratamiento anticoagulante recibido los primeros tres meses (grado de recomendación 2C; la dosis de apixaban inicial recomendada es de 5 mg cada 12 horas; en el tratamiento extendido es de 2,5 mg cada 12 horas); sin embargo, señalan que ni aconsejan ni desaconsejan utilizar el mismo anticoagulante en el tratamiento inicial y extendido y si existen motivos para cambiar de agente anticoagulante, se debe cambiar.

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el manejo de la EP publicadas en el año 2014 (120), consideran que estos ensayos indican que los anticoagulantes de acción directa son eficaces (en términos de prevención de recurrencia sintomática o fatal de la ETV) y seguros (particularmente en términos de hemorragia mayor), probablemente más seguros que los tratamientos estándar con antagonistas de la vitamina K. Así, indican que rivaroxaban (20 mg una vez al día), dabigatran (150 mg cada 12 horas o 110 mg cada 12 horas en pacientes ≥ 80 años o aquellos que reciben tratamiento concomitante con verapamilo) y apixaban (2.5 mg dos veces al día) deben considerarse como una alternativa al tratamiento con antagonistas de la

vitamina K (excepto si existe insuficiencia renal severa), con un grado de recomendación IIa, nivel de evidencia B.

Cabe destacar, sin embargo, que en los estudios de extensión de cada uno de los fármacos, las poblaciones especiales como los ancianos (objetivo de este trabajo) y los pacientes con insuficiencia renal (recordemos que en torno a un 70 % de nuestros pacientes tenía un aclaramiento de creatinina menor de 60 mL/min) están escasamente representados. Por tanto, son necesarios más estudios centrados en esta población, y cobran especial importancia los trabajos como el presente, en el que se incluyen datos de vida real de pacientes con frecuencia excluidos de los ensayos clínicos. En nuestro trabajo, disponemos de muy pocos pacientes que hayan recibido anticoagulantes de acción directa como tratamiento extendido, por lo que no es posible extraer conclusiones. Futuros análisis en este sentido centrados en los datos del registro RIETE podrán ser de gran valor.

A pesar de esto, la conclusión general que se puede dibujar en base a los estudios de extensión es que los anticoagulantes de acción directa se asocian con tasas bajas de recurrencia de la ETV y de hemorragia. Si como comentamos previamente, la duración del tratamiento anticoagulante debe ser decidida teniendo en cuenta, por un lado, el riesgo de hemorragia grave durante la anticoagulación y, por otro lado, el riesgo de recurrencia de la ETV tras la suspensión de la misma, cualquier fármaco que disminuya el riesgo de hemorragia del paciente anticoagulado con respecto al asociado a los antagonistas de la vitamina K o que no suponga un aumento significativo del riesgo hemorrágico con respecto a placebo puede cambiar el manejo de los pacientes con un primer episodio de ETV no provocada, y aumentar el número de pacientes que se beneficiarían del tratamiento extendido. Además, el desarrollo y la comercialización de antídotos frente a dabigatran (230) o frente a los inhibidores del factor Xa (231) puede todavía apoyar más la utilización de estos fármacos.

Nuestro trabajo tiene varias limitaciones. En primer lugar, RIETE es un registro observacional, no un ensayo clínico randomizado. Nuestros datos sirven para generar hipótesis y pueden servir de base para futuros ensayos clínicos, por lo tanto, debemos ser extremadamente cautos a la hora de sugerir cambios en las estrategias de tratamiento en base a los datos del

registro. En segundo lugar, el tratamiento de la ETV varió según la práctica local, y es posible que se haya visto influido por la percepción del médico tratante del riesgo de hemorragia o de recurrencia del paciente. En tercer lugar, tenemos un periodo de seguimiento tras las suspensión de la anticoagulación relativamente corto (6 meses) y quizás las tasas de recurrencia podrían ser diferentes con un periodo de seguimiento más largo; sin embargo, la tasa de recurrencia que encontramos es similar a la descrita por otros autores (16,71,80). En cuarto lugar, solo uno de cada 3 pacientes (31,72 %) fue seguido tras suspender la anticoagulación. Esto se debe a que RIETE quiere reflejar lo que ocurre en la vida real, en la que cada paciente y cada médico deciden la duración del tratamiento y del seguimiento, en contraste con los ensayos clínicos. En quinto lugar, en nuestro trabajo incluimos principalmente pacientes tratados a largo plazo con antagonistas de la vitamina K, pero también incluimos pacientes que recibieron heparina de bajo peso molecular y anticoagulantes de acción directa. Esto podría ser una limitación, pero el subanálisis de los pacientes solo tratados con antagonistas de la vitamina K mostró resultados similares. Finalmente, en el registro RIETE para clasificar una muerte como secundaria a ETV es obligatorio que el paciente tenga un evento recurrente confirmado por métodos objetivos dentro de los diez días anteriores. Por tanto, es posible que algunas muertes clasificadas como súbitas, inesperadas o de etiología desconocida fueran realmente muertes debidas a una EP. Sin embargo, algunos pacientes también pudieron morir por un infarto agudo de miocardio, un ictus isquémico e incluso una hemorragia cerebral.

Nuestro estudio tiene importantes fortalezas. En primer lugar, el registro RIETE proporciona datos del tratamiento de la ETV en la vida real, en una población no seleccionada, en contraste con los rigurosos criterios de selección de los ensayos clínicos. Esto tiene gran valor, porque nuestra población refleja la práctica médica habitual, no monitorizada, incluyendo un amplio espectro de pacientes con ETV. En segundo lugar, la ETV recurrente fatal y la hemorragia fatal, determinadas en este estudio, son los dos eventos más importantes en el tratamiento de la ETV. En tercer lugar, las recurrencias de la ETV fueron confirmadas por métodos objetivos. Finalmente, el presente trabajo, con 7133 pacientes mayores de 75 años con un primer episodio de ETV no provocada y 2263 pacientes seguidos tras la suspensión de la

anticoagulación es, hasta donde conocemos, el mayor estudio realizado en esta población, y nos ayudará en el gran dilema que representa la decisión de prolongar o suspender la anticoagulación después de los tres meses iniciales en los pacientes con un primer episodio de ETV no provocada.

CONCLUSIONES

Durante el tratamiento anticoagulante, después de los tres meses iniciales, la tasa de EP recurrente fue de 0.83 eventos por 100 pacientes-año, la de TVP recurrente fue de 0.85 eventos por 100 pacientes-año y la de hemorragia grave fue de 2.03 eventos por 100 pacientes-año, registrándose una tasa de hemorragia cerebral de 0.80 eventos por 100 pacientes-año.

Durante el tratamiento anticoagulante, después de los tres meses iniciales, se registró una tasa de muerte por EP recurrente de 0.02 eventos por 100 pacientes-año y de muerte por hemorragia de 0.37 eventos por 100 pacientes-año.

Tras la suspensión de la anticoagulación, la tasa de recurrencia de la ETV fue de 15 eventos por 100 pacientes-año, 9.31 eventos por 100 pacientes-año en la EP y 5.53 eventos por 100 pacientes-año en la TVP, describiéndose una tasa de hemorragia grave de 0.84 eventos por 100 pacientes-año.

Tras la suspensión de la anticoagulación, se registró una tasa de muerte por EP de 0.33 eventos por 100 pacientes-año y de muerte por hemorragia de 0.37 eventos por 100 pacientes-año.

Los factores predictores de hemorragia grave durante la anticoagulación, después de los tres meses iniciales, fueron la anemia y la hemorragia grave en los tres primeros meses de tratamiento. El único factor independiente predictor de recurrencia en forma de EP tras la suspensión de la anticoagulación fue la presentación inicial como EP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). Society Española Internal Medicine (SEMI). Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis (SETH). Spanish Society of Cardiology (ESC). Spanish Society of Medicine Accident and Emergency (SEMES). Spanish Society of Angiology and Surgery Vascular (SEACV). Arch Bronconeumol. 2013;49(12):534-47.
2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation. 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.
3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost. 2007;98(4):756-64.
4. Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. Estudio sobre la Enfermedad Tromboembolica Venosa en España, 2006 (consultado 12 de agosto de 2017). Disponible en: <http://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/estudio-etv.pdf>
5. Virchow R. Thrombose un embolie. Gefässentzündung un septische infektion. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. Frackfurt am Main: Von Meidinger & Sohn. 1856:219-732.
6. Riva N, Donadini MP, Ageno W. Epidemiology and pathophysiology of venous thromboembolism: similarities with atherothrombosis and the role of inflammation. Thromb Haemost. 2015;113(6):1176-83.
7. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Lancet Lond Engl. 2012;379(9828):1835-46.
8. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. Circulation. 2010;121(19):2146-50.
9. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-7.
10. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med. 2003;349(7):631-9.
11. Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-51.
12. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17):1780-9.

13. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C, et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood*. 2008;112(3):511-5.
14. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2001;345(3):165-9.
15. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2003;139(1):19-25.
16. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92(2):199-205.
17. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation*. 2001;103(20):2453-60.
18. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;348(15):1425-34.
19. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*. 1995;108(4):978-81.
20. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med*. 1999;159(5):445-53.
21. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest*. 2001;120(3):791-5.
22. Guijarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. Epidemiology of venous thromboembolic disease in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(Suppl 2):2-9.
23. Busby W, Bayer A, Pathy J. Pulmonary embolism in the elderly. *Age Ageing*. 1988;17(3):205-9.
24. Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg*. 1991;78(7):849-52.

25. White RH, Zhou H, Murin S, Harvey D. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb Haemost.* 2005;93(2):298-305.
26. Molina JAD, Jiang ZG, Heng BH, Ong BKC. Venous thromboembolism at the National Healthcare Group, Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2009;38(6):470-8.
27. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med.* 2004;117(1):19-25.
28. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):585-93.
29. Tagalakakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med.* 2013;126(9):832.e13-21.
30. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Thromb Res.* 2014;134(5):931-8.
31. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res.* 2016;118(9):1340-7.
32. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost JTH.* 2010;8(10):2105-12.
33. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). *Am J Med.* 2014;127(9):829-839.e5.
34. Kröger K, Küpper-Nybelen J, Moerchel C, Moysidis T, Kienitz C, Schubert I. Prevalence and economic burden of pulmonary embolism in Germany. *Vasc Med Lond Engl.* 2012;17(5):303-9.
35. DeMonaco NA, Dang Q, Kapoor WN, Ragni MV. Pulmonary embolism incidence is increasing with use of spiral computed tomography. *Am J Med.* 2008;121(7):611-7.
36. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med.* 2011;171(9):831-7.
37. Stein PD, Matta F. Acute pulmonary embolism. *Curr Probl Cardiol.* 2010;35(7):314-76.
38. Stein PD, Matta F. Epidemiology and incidence: the scope of the problem and risk factors for development of venous thromboembolism. *Crit Care Clin.* 2011;27(4):907-932.

39. Guijarro R, Montes J, Sanromán C, Monreal M, RIETE Investigators. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE registry. *Eur J Intern Med.* 2008;19(6):443-6.
40. Office of the Surgeon General (US), National Heart, Lung, and Blood Institute (US). The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism [Internet]. Rockville (MD): Office of the Surgeon General (US); 2008 [consultado 18 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44178/>.
41. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med.* 2003;163(14):1711-7.
42. Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, Cannegieter SC, Rosendaal FR. Long-term survival in a large cohort of patients with venous thrombosis: incidence and predictors. *PLoS Med.* 2012;9(1):e1001155.
43. Ng ACC, Chung T, Yong ASC, Wong HSP, Chow V, Celermajer DS, et al. Long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality of 1023 patients with confirmed acute pulmonary embolism. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011;4(1):122-8.
44. Reitter SE, Waldhoer T, Mayerhofer M, Eigenbauer E, Ay C, Kyrle PA, et al. Long-term survival of patients with a history of venous thromboembolism. *Ann Hematol.* 2011;90(5):585-94.
45. Klok FA, Zondag W, van Kralingen KW, van Dijk APJ, Tamsma JT, Heyning FH, et al. Patient outcomes after acute pulmonary embolism. A pooled survival analysis of different adverse events. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(5):501-6.
46. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica.* 1997;82(4):423-8.
47. Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, Lärfsars G, Carlsson A, Nicol P, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost JTH.* 2006;4(4):734-42.
48. Søgaard KK, Schmidt M, Pedersen L, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation.* 2014;130(10):829-36.
49. Goldacre MJ, Roberts S, Yeates D, Griffith M. Hospital admission and mortality rates for venous thromboembolism in Oxford region, UK, 1975-98. *Lancet Lond Engl.* 2000;355(9219):1968-9.
50. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation.* 1997;96(3):882-8.

51. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet Lond Engl*. 1999;353(9162):1386-9.
52. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, et al. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(9):983-91.
53. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117(13):1711-6.
54. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;130(18):1636-61.
55. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg*. 1995;21(4):635-45.
56. Prandoni P. Healthcare burden associated with the post-thrombotic syndrome and potential impact of the new oral anticoagulants. *Eur J Haematol*. 2012;88(3):185-94.
57. Jiménez D, Zamorano JL. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: experience improves outcomes. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(12):507-8.
58. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2014;130(6):508-18.
59. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
60. Hoepfer MM, Madani MM, Nakanishi N, Meyer B, Cebotari S, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. julio de 2014;2(7):573-82.
61. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):1-7.
62. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 1995;74(2):606-11.

63. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet Lond Engl.* 1992;340(8824):873-6.
64. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2003;362(9383):523-6.
65. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA.* 2005;293(19):2352-61.
66. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):769-74.
67. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):761-8.
68. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost.* 2002;87(1):7-12.
69. Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1994;72(2):191-7.
70. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärffars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1995;332(25):1661-5.
71. Bouitrie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ.* 2011;342:d3036.
72. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2010;170(19):1710-6.
73. Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med.* 1995;155(10):1031-7.
74. Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Stain M, Schönauer V, Schneider B, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2004;164(1):92-6.

75. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus Investigators. *N Engl J Med*. 1997;337(10):657-62.
76. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA*. 1998;279(6):458-62.
77. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2002;88(3):407-14.
78. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2558-63.
79. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Valdré L, Lunghi B, Bernardi F, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation*. 2003;108(3):313-8.
80. Kyrle PA, Kammer M, Eischer L, Weltermann A, Minar E, Hirschl M, et al. The long-term recurrence risk of patients with unprovoked venous thromboembolism: an observational cohort study. *J Thromb Haemost*. 2016; 14(12):2402-2409.
81. Rodger M, Carrier M, Gandara E, Le Gal G. Unprovoked venous thromboembolism: Short term or indefinite anticoagulation? Balancing long-term risk and benefit. *Blood Rev*. 2010;24(4-5):171-8.
82. Middeldorp S, Prins MH, Hutten BA. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD001367.
83. de Jong PG, Coppens M, Middeldorp S. Duration of Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism: Balancing Benefits and Harms on the Long Term. *Br J Haematol*. 2012;158(4):433-41.
84. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2010;152(9):578-89.
85. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Assessment of a bleeding risk index in two cohorts of patients treated with oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 1996;76(1):12-6.
86. van Dongen CJJ, Vink R, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163(11):1285-93.

87. Linkins L-A, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139(11):893-900.
88. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med.* 1993;153(13):1557-62.
89. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 1960;1(7138):1309-12.
90. Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1979;301(16):855-8.
91. Coon WW, Willis PW, Symons MJ. Assessment of anticoagulant treatment of venous thromboembolism. *Ann Surg.* 1969;170(4):559-68.
92. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet Lond Engl.* 1985;2(8454):515-8.
93. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808.
94. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):699-708.
95. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-15.
96. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I22-30.
97. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Am J Med.* 2010;123(5):426-31.
98. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(11):2436-42.
99. Coon WW, Willis PW. Recurrence of venous thromboembolism. *Surgery.* 1973;73(6):823-7.
100. O'Sullivan EF. Duration of anticoagulant therapy in venous thromboembolism. *Med J Aust.* 1972;2(20):1104-7.

101. Schulman S, Lockner D, Juhlin-Dannfelt A. The duration of oral anticoagulation after deep vein thrombosis. A randomized study. *Acta Med Scand.* 1985;217(5):547-52.
102. Holmgren K, Andersson G, Fagrell B, Johnsson H, Ljungberg B, Nilsson E, et al. One-month versus six-month therapy with oral anticoagulants after symptomatic deep vein thrombosis. *Acta Med Scand.* 1985;218(3):279-84.
103. Fennerty AG, Dolben J, Thomas P, Backhouse G, Bentley DP, Campbell IA, et al. A comparison of 3 and 6 weeks' anticoagulation in the treatment of venous thromboembolism. *Clin Lab Haematol.* 1987;9(1):17-21.
104. Petitti DB, Strom BL, Melmon KL. Duration of warfarin anticoagulant therapy and the probabilities of recurrent thromboembolism and hemorrhage. *Am J Med.* 1986;81(2):255-9.
105. Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, Kovacs MJ, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. *J Thromb Haemost.* 2004;2(5):743-9.
106. Pinede L, Duhaut P, Cucherat M, Ninet J, Pasquier J, Boissel JP. Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Intern Med.* 2000;247(5):553-62.
107. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1997;336(6):393-8.
108. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med.* 1996;124(11):970-9.
109. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med.* 1998;105(2):91-9.
110. McMahan DA, Smith DM, Carey MA, Zhou XH. Risk of major hemorrhage for outpatients treated with warfarin. *J Gen Intern Med.* 1998;13(5):311-6.
111. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HGM, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ.* 2007;334(7595):674.
112. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315-52.

113. Eischer L, Gartner V, Schulman S, Kyrle PA, Eichinger S, AUREC-FVIII investigators. 6 versus 30 months anticoagulation for recurrent venous thrombosis in patients with high factor VIII. *Ann Hematol.* 2009;88(5):485-90.
114. Middeldorp S, Hutten BA. Long-term vs Short-term Therapy With Vitamin K Antagonists for Symptomatic Venous Thromboembolism. *JAMA.* 2015;314(1):72-3.
115. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jegou P, Duhamel E, et al. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(1):31-40.
116. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52.
117. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-97.
118. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):709-18.
119. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510.
120. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(43):3033-3069, 3069a-3069k.
121. Kearon C, Spencer FA, O'Keefe D, Parpia S, Schulman S, Baglin T, et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):27-34.
122. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2010;153(8):523-31.
123. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d813.
124. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Alatri A, et al. Use of D-dimer testing to determine duration of anticoagulation, risk of cardiovascular events and occult cancer after a first episode of idiopathic venous thromboembolism: the extended follow-up of the PROLONG study. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;28(4):381-8.

125. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood*. 2010;115(3):481-8.
126. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA*. 2003;290(8):1071-4.
127. Shrivastava S, Ridker PM, Glynn RJ, Goldhaber SZ, Moll S, Bounameaux H, et al. D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost JTH*. 2006;4(6):1208-14.
128. Tait R, Lowe GDO, McColl MD, McMahon AD, Robertson L, King L, et al. Predicting risk of recurrent venous thrombosis using a 5-point scoring system including fibrin D-dimer. *J Thromb Haemost*. 2007;5:O-M-060.
129. Baglin T, Palmer CR, Luddington R, Baglin C. Unprovoked recurrent venous thrombosis: prediction by D-dimer and clinical risk factors. *J Thromb Haemost JTH*. 2008;6(4):577-82.
130. Poli D, Antonucci E, Ciuti G, Abbate R, Prisco D. Combination of D-dimer, F1+2 and residual vein obstruction as predictors of VTE recurrence in patients with first VTE episode after OAT withdrawal. *J Thromb Haemost JTH*. 2008;6(4):708-10.
131. Cundiff DK. Clinical evidence for rebound hypercoagulability after discontinuing oral anticoagulants for venous thromboembolism. *Medscape J Med*. 2008;10(11):258.
132. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy P-M, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014;311(11):1117-24.
133. Takach Lapner S, Julian JA, Linkins L-A, Bates SM, Kearon C. Questioning the use of an age-adjusted D-dimer threshold to exclude venous thromboembolism: analysis of individual patient data from two diagnostic studies. *J Thromb Haemost*. 2016;14(10):1953-9.
134. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Antonucci E, De Micheli V, Ghirarduzzi A, et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood*. 2014;124(2):196-203.
135. Prandoni P, Prins MH, Lensing AWA, Ghirarduzzi A, Ageno W, Imberti D, et al. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):577-85.
136. Carrier M, Rodger MA, Wells PS, Righini M, LE Gal G. Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH*. 2011;9(6):1119-25.

137. Piovella F, Crippa L, Barone M, Viganò D'Angelo S, Serafini S, Galli L, et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. *Haematologica*. 2002;87(5):515-22.
138. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2002;137(12):955-60.
139. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. D-dimer levels in combination with residual venous obstruction and the risk of recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 2005;94(5):969-74.
140. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. The role of D-dimer and residual venous obstruction in recurrence of venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in cancer patients. *Haematologica*. 2005;90(5):713-5.
141. Young L, Ockelford P, Milne D, Rolfe-Vyson V, Mckelvie S, Harper P. Post-treatment residual thrombus increases the risk of recurrent deep vein thrombosis and mortality. *J Thromb Haemost*. 2006;4(9):1919-24.
142. Kim TM, Kim JS, Han SW, Hong YS, Kim I, Ha J, et al. Clinical predictors of recurrent venous thromboembolism: a single institute experience in Korea. *Thromb Res*. 2009;123(3):436-43.
143. Cosmi B, Legnani C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. Residual venous obstruction, alone and in combination with D-dimer, as a risk factor for recurrence after anticoagulation withdrawal following a first idiopathic deep vein thrombosis in the prolong study. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2010;39(3):356-65.
144. Hron G, Kollars M, Binder BR, Eichinger S, Kyrle PA. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA*. 2006;296(4):397-402.
145. Kearon C, Iorio A, Palareti G, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the SSC of the ISTH. Risk of recurrent venous thromboembolism after stopping treatment in cohort studies: recommendation for acceptable rates and standardized reporting. *J Thromb Haemost JTH*. 2010;8(10):2313-5.
146. Prandoni P, Vedovetto V, Ciammaichella M, Bucherini E, Corradini S, Enea I, et al. Residual vein thrombosis and serial D-dimer for the long-term management of patients with deep venous thrombosis. *Thromb Res*. 2017;154:35-41.
147. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. High risk of recurrent venous thromboembolism in men. *J Thromb Haemost*. 2004;2(12):2152-5.
148. Christiansen SC, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis

- and the risk profile for a second event. *J Thromb Haemost.* 2010;8(10):2159-68.
149. McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2006;368(9533):371-8.
 150. Tagalakakis V, Kondal D, Ji Y, Boivin J-F, Moride Y, Ciampi A, et al. Men had a higher risk of recurrent venous thromboembolism than women: a large population study. *Gend Med.* 2012;9(1):33-43.
 151. White RH, Dager WE, Zhou H, Murin S. Racial and gender differences in the incidence of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2006;96(3):267-73.
 152. Kovacs MJ, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, LE Gal G, et al. Patients with a first symptomatic unprovoked deep vein thrombosis are at higher risk of recurrent venous thromboembolism than patients with a first unprovoked pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2010;8(9):1926-32.
 153. Stain M, Schönauer V, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost.* 2005;3(12):2671-6.
 154. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ.* 2008;179(5):417-26.
 155. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Mackinnon B, et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood.* 2008;112(12):4432-6.
 156. Prandoni P, Barbar S, Milan M, Campello E, Spiezia L, Piovella C, et al. Optimal duration of anticoagulation. Provoked versus unprovoked VTE and role of adjunctive thrombophilia and imaging tests. *Thromb Haemost.* 2015;113(6):1210-5.
 157. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* 2010;149(2):209-20.
 158. De Stefano V, Simioni P, Rossi E, Tormene D, Za T, Pagnan A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S. *Haematologica.* 2006;91(5):695-8.
 159. Di Minno MND, Dentali F, Lupoli R, Ageno W. Mild antithrombin deficiency and risk of recurrent venous thromboembolism: a prospective cohort study. *Circulation.* 2014;129(4):497-503.

160. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343(7):457-62.
161. Weltermann A, Eichinger S, Bialonczyk C, Minar E, Hirschl M, Quehenberger P, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among patients with high factor IX levels. *J Thromb Haemost*. 2003;1(1):28-32.
162. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson LM, et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA*. 2009;301(23):2472-85.
163. Lijfering WM, Middeldorp S, Veeger NJGM, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in homozygous carriers and double heterozygous carriers of factor V Leiden and prothrombin G20210A. *Circulation*. 2010;121(15):1706-12.
164. Zöller B, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. Familial risk of venous thromboembolism in first-, second- and third-degree relatives: a nationwide family study in Sweden. *Thromb Haemost*. 2013;109(3):458-63.
165. Hron G, Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. Family history for venous thromboembolism and the risk for recurrence. *Am J Med*. 2006;119(1):50-3.
166. Gauthier K, Kovacs MJ, Wells PS, Le Gal G, Rodger M, REVERSE investigators. Family history of venous thromboembolism (VTE) as a predictor for recurrent VTE in unprovoked VTE patients. *J Thromb Haemost*. 2013;11(1):200-3.
167. Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. Age at first venous thromboembolism and risk of recurrence: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(6):366-70.
168. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, Hirschl M, Minar E, Wagner O, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1678-83.
169. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med*. 1998;128(9):737-40.
170. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology*. 2010;139(3):779-787, 787.e1.
171. Gándara E, Kovacs MJ, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, et al. Non-OO blood type influences the risk of recurrent venous thromboembolism. A cohort study. *Thromb Haemost*. 2013;110(6):1172-9.

172. Vasan SK, Rostgaard K, Majeed A, Ullum H, Titlestad K-E, Pedersen OBV, et al. ABO Blood Group and Risk of Thromboembolic and Arterial Disease: A Study of 1.5 Million Blood Donors. *Circulation*. 2016;133(15):1449-1457.
173. Tripodi A, Legnani C, Chantarangkul V, Cosmi B, Palareti G, Mannucci PM. High thrombin generation measured in the presence of thrombomodulin is associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2008;6(8):1327-33.
174. Hron G, Eichinger S, Weltermann A, Quehenberger P, Halbmayer WM, Kyrle PA. Prediction of recurrent venous thromboembolism by the activated partial thromboplastin time. *J Thromb Haemost*. 2006;4(4):752-6.
175. Eischer L, Tscholl V, Heinze G, Traby L, Kyrle PA, Eichinger S. Hematocrit and the risk of recurrent venous thrombosis: a prospective cohort study. *PloS One*. 2012;7(6):e38705.
176. van Schouwenburg IM, Mahmoodi BK, Veeger NJGM, Kluin-Nelemans HC, Gansevoort RT, Meijer K. Elevated albuminuria associated with increased risk of recurrent venous thromboembolism: results of a population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012;156(5):667-71.
177. Winckers K, Ten Cate-Hoek AJ, Beekers KCMM, Erkens P, Hamulyák K, Ten Cate H, et al. Impaired tissue factor pathway inhibitor function is associated with recurrent venous thromboembolism in patients with first unprovoked deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2012;10(10):2208-11.
178. Prandoni P, Barbar S, Milan M, Vedovetto V, Pesavento R. The risk of recurrent thromboembolic disorders in patients with unprovoked venous thromboembolism: new scenarios and opportunities. *Eur J Intern Med*. 2014;25(1):25-30.
179. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ*. 2017;356:j1065.
180. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation*. 2010;121(14):1630-6.
181. Eichinger S, Heinze G, Kyrle PA. D-dimer levels over time and the risk of recurrent venous thromboembolism: an update of the Vienna prediction model. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000467.
182. Marcucci M, Iorio A, Douketis JD, Eichinger S, Tosetto A, Baglin T, et al. Risk of recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: external validation of the Vienna Prediction Model with pooled individual patient data. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):775-81.

183. Fahrni J, Husmann M, Gretener SB, Keo HH. Assessing the risk of recurrent venous thromboembolism--a practical approach. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:451-9.
184. Tritschler T, Méan M, Limacher A, Rodondi N, Aujesky D. Predicting recurrence after unprovoked venous thromboembolism: prospective validation of the updated Vienna Prediction Model. *Blood.* 2015;126(16):1949-51.
185. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):1019-25.
186. Douketis JD, Arneklev K, Goldhaber SZ, Spandorfer J, Halperin F, Horrow J. Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximelagatran or warfarin: assessment of incidence, case-fatality rate, time course and sites of bleeding, and risk factors for bleeding. *Arch Intern Med.* 2006;166(8):853-9.
187. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet Lond Engl.* 1996;348(9025):423-8.
188. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
189. Franco Moreno AI, García Navarro MJ, Ortiz Sánchez J, Martín Díaz RM, Madroñal Cerezo E, de Ancos Aracil CL, et al. A risk score for prediction of recurrence in patients with unprovoked venous thromboembolism (DAMOVES). *Eur J Intern Med.* 2016;29:59-64.
190. Lecumberri R, Alfonso A, Jiménez D, Fernández Capitán C, Prandoni P, Wells PS, et al. Dynamics of case-fatality rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2013;110(4):834-43.
191. Nieto JA, Camara T, Gonzalez-Higueras E, Ruiz-Gimenez N, Guijarro R, Marchena PJ, et al. Clinical outcome of patients with major bleeding after venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100(5):789-96.
192. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, Ruiz-Gimenez N, Prandoni P, Kearon C, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost JTH.* 2010;8(6):1216-22.
193. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, Prins MH, Ginsberg JS. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the

- initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med*. 2000;160(22):3431-6.
194. Spencer FA, Gore JM, Reed G, Lessard D, Pacifico L, Emery C, et al. Venous thromboembolism and bleeding in a community setting. The Worcester Venous Thromboembolism Study. *Thromb Haemost*. 2009;101(5):878-85.
 195. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN, American College of Chest Physicians. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):257S-298S.
 196. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e44S-88S.
 197. Nieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, Sixma JJ. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood*. 1991;78(9):2337-43.
 198. Kuijter PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 1999;159(5):457-60.
 199. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008;100(1):26-31.
 200. Scherz N, Méan M, Limacher A, Righini M, Jaeger K, Beer H-J, et al. Prospective, multicenter validation of prediction scores for major bleeding in elderly patients with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2013;11(3):435-43.
 201. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008;100(3):435-9.
 202. Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, Luque JM, Samperiz AL, Garcia-Bragado F, Todoli JA, et al. Predicting recurrences or major bleeding in women with cancer and venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Res*. 2009;123 Suppl 2:S10-15.
 203. White RH, Beyth RJ, Zhou H, Romano PS. Major bleeding after hospitalization for deep-venous thrombosis. *Am J Med*. 1999;107(5):414-24.
 204. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tositto A, Ageno W, Palareti G, et al. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation*. 2011;124(7):824-9.

205. Castellucci LA, Le Gal G, Rodger MA, Carrier M. Major bleeding during secondary prevention of venous thromboembolism in patients who have completed anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12(3):344-8.
206. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest.* 2006;130(5):1390-6.
207. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006;151(3):713-9.
208. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138(5):1093-100.
209. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(4):395-401.
210. Riva N, Bellesini M, Di Minno MND, Mumoli N, Pomero F, Franchini M, et al. Poor predictive value of contemporary bleeding risk scores during long-term treatment of venous thromboembolism. A multicentre retrospective cohort study. *Thromb Haemost.* 2014;112(3):511-21.
211. Klok FA, Kooiman J, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. Predicting anticoagulant-related bleeding in patients with venous thromboembolism: a clinically oriented review. *Eur Respir J.* 2015;45(1):201-10.
212. Nieto JA, Solano R, Trapero Iglesias N, Ruiz-Giménez N, Fernández-Capitán C, Valero B, et al. Validation of a score for predicting fatal bleeding in patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2013;132(2):175-9.
213. Donzé J, Rodondi N, Waeber G, Monney P, Cornuz J, Aujesky D. Scores to predict major bleeding risk during oral anticoagulation therapy: a prospective validation study. *Am J Med.* 2012;125(11):1095-102.
214. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med.* 1989;87(2):144-52.
215. Piovela C, Dalla Valle F, Trujillo-Santos J, Pesavento R, López L, Font L, et al. Comparison of four scores to predict major bleeding in patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *Intern Emerg Med.* 2014;9(8):847-52.
216. Klok FA, Niemann C, Dellas C, Hasenfuß G, Konstantinides S, Lankeit M. Performance of five different bleeding-prediction scores in patients

- with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(2):312-20.
217. van Es N, Wells PS, Carrier M. Bleeding risk in patients with unprovoked venous thromboembolism: A critical appraisal of clinical prediction scores. *Thromb Res*. 2017;152:52-60.
 218. Klok FA, Hösel V, Clemens A, Yollo WD, Tilke C, Schulman S, et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1369-76.
 219. Di Nisio M, Ageno W, Rutjes AWS, Pap AF, Büller HR. Risk of major bleeding in patients with venous thromboembolism treated with rivaroxaban or with heparin and vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*. 2016;115(2):424-32.
 220. Di Nisio M, Raskob G, Büller HR, Grosso MA, Zhang G, Winters SM, et al. Prediction of major and clinically relevant bleeding in patients with VTE treated with edoxaban or vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*. 2017;117(4):784-93.
 221. Sandén P, Renlund H, Svensson PJ, Själander A. Bleeding complications and mortality in warfarin-treated VTE patients, dependence of INR variability and iTTR. *Thromb Haemost*. 2017;117(1):27-32.
 222. Xu Y, Schulman S, Dowlatshahi D, Holbrook AM, Simpson CS, Shepherd LE, et al. Direct oral anticoagulant- or warfarin-related major bleeding: characteristics, reversal strategies and outcomes from a multi-center observational study. *Chest*. 2017; 152(1):81-91.
 223. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke*. 1995;26(8):1471-7.
 224. An SJ, Kim TJ, Yoon B-W. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke*. 2017;19(1):3-10.
 225. Majeed A, Meijer K, Larrazabal R, Arnberg F, Luijckx GJ, Roberts RS, et al. Mortality in vitamin K antagonist-related intracerebral bleeding treated with plasma or 4-factor prothrombin complex concentrate. *Thromb Haemost*. 2014;111(2):233-9.
 226. Andras A, Sala Tenna A, Crawford F. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD002001.
 227. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1959-67.
 228. Simes J, Becattini C, Agnelli G, Eikelboom JW, Kirby AC, Mister R, et al. Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. *Circulation*. 2014;130(13):1062-71.

229. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1979-87.
230. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511-20.
231. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2016;375(12):1131-41.
232. Landefeld CS, Cook EF, Flatley M, Weisberg M, Goldman L. Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med*. 1987;82(4):703-13.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa.
Uresandi *et al.* (1)

Riesgo alto	Riesgo moderado	Riesgo bajo
<ul style="list-style-type: none"> -Prótesis o fractura de cadera o rodilla -Cirugía mayor -Politraumatismo -Daño espinal 	<ul style="list-style-type: none"> -Inmovilización con férula de escayola de extremidades inferiores -Ictus con parálisis de extremidades inferiores -Puerperio -EP o TVP previa -Fármacos o dispositivos hormonales estrogénicos -Trombofilia -Cáncer -Quimioterapia -Fármacos antipsicóticos -Enfermedad inflamatoria intestinal -Artroscopia de rodilla -Catéteres o dispositivos centrales 	<ul style="list-style-type: none"> -Edad avanzada -Cirugía laparoscópica -Reposo en cama >3 días -Viajes prolongados de >6-8 horas -Obesidad mórbida -Varices -Embarazo

Tabla 2. Estudios que comparan diferentes duraciones de tratamiento con antagonistas de la vitamina K en pacientes con ETV

Estudio	N	Recurrencia brazo corto	Recurrencia brazo largo	Hemorragia grave brazo corto	Hemorragia grave brazo largo	Muertes brazo corto	Muertes brazo largo	Seg
Sociedad Torácica (63) 1992 (4 semanas-3 meses)	712	7.8 %	4 % p = 0.004	5	4	-PE: 0.8 % -Por sangrado: 0.3 %	-PE: 1.1 % -Por sangrado: 0	12 m
Schulman et al (70) 1995 (6 semanas-6 meses)	897	18.1 %	9.5 % p < 0.01	0.2 %	1.1 % p = 0.23	5 %	3.7 % p 0.46	24 m
Levine et al. (62) 1995 (4 semanas-3 meses)	214	8.6 %	0.9 % p = 0.009	0 %	1 (0.9%)	No reflejado	No reflejado	8 sem
		11.5 %	6.8 % p = 0.3	No reflejado	No reflejado	9	9	11 m
Kearon et al. (105) 2004 (1 mes-3 meses) (primer episodio ETV asociada a factor de riesgo transitorio)	165	6 %	3.7 % HR 1.6 (IC 95 %, 0.4,6.7)	0	0	0	1 p = 0.5	11 m
Schulman et al. (107) 1997 (6 meses-indefinido) (segundo episodio)	227	20.7 %	2.60 %. RR 8.0 (IC 95 %, 2.5-25.9) p < 0.001	2.7 %	8.6 % RR 0.3 (IC 95 %, 0.1-1.1) p 0.084	14.4 %	8.6 % RR 1.7 (IC 95 %, 0.8-3.5) p 0.21	4 años
Kearon et al. (9) 1999 LAFIT (3 meses - extendida) (primer episodio ETV idiopática)	162	27.4 % paciente-año	1.3 % paciente-año HR 0.05 (IC 95 %, 0.01-0.37) p < 0.001	0	3.8% paciente-año p = 0.09	4.1 % paciente-año	1.2 % paciente-año HR 0.25 (IC 95 %, 0.03-2.5) p 0.21	10 m (fin antes)
Agnelli et al. (14) 2001 (3 meses-1 año) (TVP proximal no provocada)	267	15.8 %	15.7 % RR 0.99 (IC 95 %, 0.57-1.73)	1.5 %	3.0 %	5.3 %	5.2 %	37.2 m

Seg: seguimiento; m: meses; sem: semanas; HR: hazard ratio; RR: riesgo relativo.

Tabla 2 (continuación). Estudios que comparan diferentes duraciones de tratamiento con antagonistas de la vitamina K en pacientes con ETV

Estudio	N	Recurrencia brazo corto	Recurrencia brazo largo	Hemorragia grave brazo corto	Hemorragia grave brazo largo	Muertes brazo corto	Muertes brazo largo	Seg
Agnelli <i>et al.</i> (15) 2003 (3-6 meses primer EP con factores de riesgo transitorios)	326 (grupo total)	11.2 %	9.1 % Razón de tasas: 0.81 IC 95% (0.42-1.56)	0.62 %	1.8 %	4.2 %	7.5 %	34.9-32.7 m
	EP Idiopática (3 meses-1 año primer EP no provocada)	12.1 %	12.2% RR 0.99 IC 95% (0.45-2.16)					31.7 m
Farraj <i>et al.</i> (11) 2004 (6 meses-24 meses, ETV no provocada)	64	21 %	3 % Reducción de riesgo absoluto: 0.1% p < 0.05	6 %	6 %	No referido	No referido	24 m
			43% reducción relativa recurrencia con 24 meses					36 m
Campbell <i>et al.</i> (111) 2007 (3 meses-6 meses)	749	Extensión, no resolución o recurrencia: 8.4 %	Extensión, no resolución o recurrencia: 7.6 % p = 0.80	0	2 % p = 0.008	EP 0.5 % Sangrado 0	Por EP 0.8 % Sangrado 0	1 año

Seg: seguimiento; m: meses; sem: semanas; HR: hazard ratio; RR: riesgo relativo.

Tabla 2 (continuación). Estudios que comparan diferentes duraciones de tratamiento con antagonistas de la vitamina K en pacientes con ETV

Estudio	N	Recurrencia-hemorragia brazo corto/largo	Seg
Couturaud <i>et al.</i> (115) 2015 (tras 6 meses de tratamiento, 18 meses de warfarina o placebo)	371	Objetivo primario: variable compuesta recurrencia o hemorragia grave 13.5 % brazo corto, 3.3 % brazo largo HR 0.22 (IC 95 %, 0.09-0.55), p = 0.001	18 m
		Objetivo primario: variable compuesta recurrencia o hemorragia grave 24 % brazo corto, 20.8 % brazo largo HR 0.75 (IC 95 %, 0.47-1.18), p = 0.22	42 m

Seg: seguimiento; m: meses; HR: hazard ratio.

Tabla 3. Estudios que comparan diferentes intensidades de tratamiento con antagonistas de la vitamina K en pacientes con ETV

Estudio	N	Recurrencia brazo 1	Recurrencia brazo 2	Hemorragia grave brazo 1	Hemorragia grave brazo 2	Muertes brazo 1	Muertes brazo 2	Seg
Ridker <i>et al.</i> (18) 2003 ETV no provocada (tras recibir 6.5 meses de tto, se randomizan a placebo-warfarina INR 1.5-2)	508	Placebo 7.2 eventos por 100 personas-año	INR 1.5-2 2.6 eventos por 100 personas-año HR 0.36 (IC 95 %, 0.19-0.67) p < 0.001	Placebo 0.4 eventos por 100 personas-año	INR 1.5-2 0.9 eventos por 100 personas-año p = 0.25	Placebo 1.4 eventos por 100 personas-año	INR 1.5-2 0.7 eventos por 100 personas-año HR 0.50 (IC 95 %, 0.15-1.68) p = 0.26	4.3 años
Kearon <i>et al.</i> (10) 2003 (ETV no provocada, después de tres o más meses de warfarina, continúan con INR 1.5-1.9 ó INR 2-3)	738	INR 1.5-1.9 1.9 eventos por 100 personas-año	INR 2-3 0.7 eventos por 100 personas-año HR 2.8 (IC 95 %, 1.1-7) p 0.03	INR 1.5-1.9 1.1 eventos por 100 personas-año	INR 2-3 0.9 eventos por 100 personas-año HR 1.2 (IC 95 %, 0.4-3) p 0.76	INR 1.5-1.9 1.9 eventos por 100 personas-año	INR 2-3 0.9 eventos por 100 personas-año HR 2.1 (IC 95 %, 0.99-4.8) p 0.09	2.4 años

Seg: seguimiento; tto: tratamiento; HR: hazard ratio.

Tabla 4. Metaanálisis de estudios que comparan diferentes duraciones de tratamiento con antagonistas de la vitamina K

Estudio	N	Recurrencia brazo corto/largo	Hemorragia grave brazo corto/largo	Muertes brazo corto/largo	Seguimiento
Pinede <i>et al.</i> (106) 2000 (3-6 semanas/ 12-24 meses)	Recurrencia: 2304 Hemorragia: 1823	12-24 meses: RR 0.60 (IC 95 %, 0.45-0.79) p < 0.001	12-24 meses: RR 1.43 (IC 95 %, 0.51-4.01) p = 0.5	No analizado	12 m
Chest (59) 2012 (4 o 6 semanas/ 3 o 6 meses)	Recurrencia: 2185 Hemorragia: 2185 Mortalidad: 2098	4 o 6 semanas: RR 1.83 (IC 95 %, 1.39-2.42)	4 o 6 semanas: RR 0.54 (IC 95 %, 0.22-1.32)	4 o 6 semanas: RR 0.7 (IC 95 %, 0.68-1.38)	1-2 años
Chest (59) 2012 (3 meses/ 6 o 12 meses)	Recurrencia: 2061 Hemorragia: 2061 Mortalidad: 1331	6 o 12 meses: RR 0.89 (IC 95 %, 0.69-1.14)	6 o 12 meses: RR 2.49 (IC 95 %, 1.2-5.16)	6 o 12 meses: RR 1.3 (IC 95 %, 0.81-2.08)	1-3 años
Chest 2012 (59) (3-6 meses/ tratamiento extendido)	1184	Tratamiento extendido: RR 0.12 (IC 95 %, 0.05-0.25)	Tratamiento extendido: RR 2.63 (IC 95 %, 1.02-6.76)	Tratamiento extendido: RR 0.57 (IC 95 %, 0.31-1.039)	1 y 5 años
Chest (112) 2016 (3 o 6 meses/6,12 o 24 meses)	Recurrencia: 2466 Hemorragia: 2466 Mortalidad: 1736	6, 12 o 24 meses: RR 0.88 (IC 95 %, 0.71-1.09)	6, 12 o 24 meses: RR 1.78 (IC 95 %, 0.95-3.34)	6, 12 o 24 meses: RR 1.39 (IC 95 %, 0.91-2.12)	1-3 años

HR: hazard ratio; RR: riesgo relativo.

Tabla 4 (continuación). Metaanálisis de estudios que comparan diferentes duraciones de tratamiento con antagonistas de la vitamina K

Estudio	N	Recurrencia brazo corto/largo	Hemorragia mayor-muertes brazo corto/largo	Seguimiento
Boutitie <i>et al.</i> (71) 2011	2925	1 o 1.5 meses/3 o más meses HR 1.52 (IC 95 % 1.14-2.02), p = 0.004 (para 1 o 1.5 meses) (mayor tasa de recurrencia primeros seis meses, no diferencias entre mes 7-24)	No referido	24 meses
		3 meses/6 meses o ms HR 1,19 (IC 95 %, 0.86-1.65), p = 0.29 (para 6 meses o más)		
		Riesgo similar en los tratados 3, 6, 12 o 27 meses p = 0.86		
Boutitie <i>et al.</i> (71) 2011	Subgrupo ETV no provocada	1 o 1.5 meses/3 o más meses HR 1.52, (IC 95 %, 1.09-2.12), p = 0.014 (para 1 o 1.5 meses) Primeros 6 meses tras suspender el tratamiento: HR 2 (IC 95 %, 1.27-3.17), p = 0.003 Meses 7-24 tras suspender el tratamiento: HR 1.10 (IC 95 %, 0.67-1.80), p = 0.70	No referido	24 meses
		3 meses/6 meses o más HR 1.39 (IC 95 %, 0.96-2.01), p = 0.08 (para 3 meses) Primeros 6 meses tras suspender el tratamiento HR 1.70 (IC 95 %, 1.02-2.82); p = 0.041		

HR: hazard ratio; RR: riesgo relativo.

Tabla 4 (continuación). Metaanálisis de estudios que comparan diferentes duraciones de tratamiento con antagonistas de la vitamina K

Estudio	Grupos que se comparan. N	Recurrencia brazo corto/largo	Hemorragia mayor brazo corto/largo	Muertes brazo corto/largo
Middeldop <i>et al.</i> (82) 2014	Desde cese de AVK en brazo corto hasta cese AVK en brazo largo: Recurrencia 3536; hemorragia grave 1350; mortalidad 1049	RR 0.20 (IC 95 %, 0.11-0.38) p < 0.00001 (tratamiento largo)	RR 3.44 (IC 95 %, 1.22-9.74) p = 0.02 (tratamiento largo)	RR 0.69 (IC 95 %, 0.35-1.34) p = 0.27 (tratamiento largo)
	Corto frente a largo: periodo tras cese de tratamiento hasta fin de seguimiento: Recurrencia 2639; hemorragia grave 179; mortalidad 165	RR 1.28 (IC 95 %, 0.97-1.20) p = 0.09	0	RR 3.11 (IC 95 %, 0.13-75.24) p = 0.49
	1 mes/3 meses Periodo desde cese de tratamiento en brazo corto hasta cese en brazo largo: 379	RR 0.18 (IC 95 %, 0.04-0.79) p = 0.02 (3 meses)		
	3 meses/6 meses Periodo desde cese de tratamiento en brazo corto hasta cese en brazo largo: 1133	RR 0.10 (IC 95 %, 0.02-0.43) p = 0.0020 (6 meses)		
	3 meses/12 meses Periodo desde cese de tratamiento en brazo corto hasta cese en brazo largo: 610	RR 0.18 (IC 95 %, 0.07-0.45) p 0.00021 (12 meses)		
	Corto/largo. Periodo completo tras randomización +Con seguimiento extendido tras cese de AVK Recurrencia 3327; hemorragia mayor 3726; mortalidad 3502	RR 0.74 (IC 95 %, 0.54-1.01) p = 0.058 (largo)	RR 2.60 (IC 95 %, 1.51-4.49) p= 0.00060 (tratamiento largo)	RR 0.89 (IC 95 %, 0.66-1.21) p = 0.46
	+Sin seguimiento extendido tras cese de AVK Recurrencia 389; hemorragia mayor 3726; mortalidad 3502	RR 0.10 (IC 95 %, 0.04-0.29) p = 0.000012 (largo)		

AVK: anivitamina K; HR: hazard ratio; RR: riesgo relativo.

Tabla 5. Modelos de predicción de recurrencia de la ETV

Nombre del modelo	HERDOO2(154)	Modelo de predicción de Viena (180)	DASH (185)
Número de pacientes	646	929	1818
Diseño	Prospectivo de cohortes	Prospectivo de cohortes	Metaanálisis
Variables	-Hombres continúan -En mujeres: *Signos posttrombóticos (Hiperpigmentación 1 punto, Edema 1 punto, Rubefacción 1 punto) * D-dímeros ≥ 250 ug/L estando con warfarina: 1 punto * Índice masa corporal ≥ 30 kg/m ² (Obesidad): 1 punto * Edad ≥ 65 años (Older): 1 punto	-Hombre>mujer -EP>TVP proximal>TVP distal -D-dímero elevado tras anticoagulación	-d-dímero elevado (medido una media de 30 días tras suspensión de anticoagulación): +2 puntos. - Edad ≤ 50 años: +1. -Varón: +1 -Mujeres con ETV asociada a tratamiento hormonal: -2.
Puntuación total	0 a 6	0 a 350	-2 a 4
Riesgo anual de recurrencia	-Hombre: 13.7 % -Mujeres con score ≤ 1 : 1.6 % -Mujeres con score ≥ 2 : 14.1 %	2 %-15 % dependiendo de la puntuación total (nomograma). -A los 60 meses: 10 %-50 % dependiendo de la puntuación total (nomograma).	≤ 1 : 3.1 % 2: 6.4 % ≥ 3 : 12.3 %

Tabla 6. Escalas de predicción de riesgo de hemorragia centradas en ETV

Escala	Seguimiento	Puntuación	Grupo de bajo riesgo	Grupo de riesgo intermedio	Grupo de alto riesgo
Niewehuis <i>et al.</i> (197) (desarrollada en pacientes con ETV aguda)	9 días	-World Health Organization clasificación funcional 2 (232): 1 punto -World Health Organization clasificación funcional 3 o 4 (232): 2 puntos. -Trauma o cirugía reciente: 1 punto. -Historia de diátesis hemorrágica o área corporal <2m²: 2puntos.	0-2 puntos	3-4	≥5
Kuijer <i>et al.</i> (198) (desarrollada en pacientes con ETV aguda)	3 meses	-Edad >60 años: 1.6 puntos. -Sexo femenino: 1.3puntos. -Cáncer activo: 2.2 puntos	0 puntos Riesgo de hemorragia grave: 0-1 %	1-3 Riesgo de hemorragia grave: 1-2 %	≥3 Riesgo de hemorragia grave: 7-14 %.
Kearon <i>et al.</i> (10) (desarrollada en pacientes con ETV que ya habían cumplido ≥3 meses de tratamiento)	2.4 años	-Edad ≥65 años, ictus previo, enfermedad ulcerosa péptica, sangrado gastrointestinal previo, insuficiencia renal, enfermedad hepática, anemia, trombocitopenia, diabetes mellitus, tratamiento antiplaquetario (cada factor 1 punto)	0 Riesgo de hemorragia grave: 0.4 por 100 pacientes-año	1 Riesgo de hemorragia grave: 1.8 por 100 pacientes-año	≥2 Riesgo de hemorragia grave: 1.0 por 100 pacientes-año
Ruiz Giménez <i>et al.</i> RIETE (199) (desarrollada en pacientes con ETV aguda)	3 meses	-Sangrado grave reciente: 2 puntos -Creatinina >1.2 mg/dL o anemia (Hb <13 g/dL en hombres y <12 g/dL en mujeres): 1.5 puntos cada uno. -Edad mayor de 75 años, cáncer activo o diagnóstico de EP: 1 punto cada uno	0 Riesgo de hemorragia grave: 0.1-0.3 %	1-4 Riesgo de hemorragia grave 2.6-2.8 %	>4 Riesgo de hemorragia grave: 6.2-7.3 %
ACCP 2012 (59,112) (diseñada para pacientes con ETV)	Extendido	Edad>65 años; edad >75 años; sangrado previo, cáncer, cáncer metastásico, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, trombocitopenia, ictus previo, diabetes, anemia, tratamiento antiplaquetario, mal control de la anticoagulación, comorbilidad y reducción de la capacidad funcional, cirugía reciente, caídas frecuentes, abuso de alcohol.	0 factor de riesgo Riesgo de hemorragia grave: Anticoagulación 0-3 meses: *Riesgo basal: 0.6 % *Riesgo aumentado: 1.0 % *Riesgo total: 1.6 % Anticoagulación después de los tres meses *Riesgo basal: 0.3 % *Riesgo aumentado: 0.5 % *Riesgo total: 0.8 %	1 factor de riesgo Riesgo de hemorragia grave: Anticoagulación 0-3 meses: *Riesgo basal: 1.2 % *Riesgo aumentado: 2.0 % *Riesgo total: 3.2 % Anticoagulación después de los tres meses *Riesgo basal: 0.6 % *Riesgo aumentado: 1.0 % *Riesgo total: 1.6 %	≥2 factores de riesgo Riesgo de hemorragia grave: Anticoagulación 0-3 meses: *Riesgo basal: 4.8 % *Riesgo aumentado: 8.0 % *Riesgo total: 12.8 % Anticoagulación después de los tres meses *Riesgo basal: ≥2.5 *Riesgo aumentado: ≥4 *Riesgo total: ≥6.5

Tabla 6 (continuación). Escalas de predicción de riesgo de hemorragia centradas en ETV

Escala	Seguimiento	Puntuación	Grupo de bajo riesgo	Grupo de riesgo intermedio	Grupo de alto riesgo
Nieto <i>et al.</i> (RIETE) (192) ETV	3 meses	-Edad >75 años: 1 punto -Sangrado grave reciente: 1.5 puntos -Inmovilidad ≥4 días: 1 punto -Cáncer metastásico: 2 puntos. -Anemia: 1 punto -Plaquetas <100 000: 1 punto. -Tiempo protrombina anormal: 1 punto. -Aclaramiento de creatinina < 30 mL min: 1 punto. -TVP distal: -1	Riesgo de hemorragia <u>fatal</u> bajo: <1.5	Riesgo de hemorragia <u>fatal</u> moderado: 1.5-4.	Riesgo de hemorragia <u>fatal</u> bajo: >4.
VTE-BLED (218) ETV	6 meses	-Cáncer activo: 2 puntos -Hombre con HTA incontrolada: 1 punto -Anemia: 1.5 puntos. -Historia de sangrado: 1.5 puntos. -Aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min: 1.5 puntos. -Edad ≥60 años: 1.5 puntos	< 2 puntos *Dabigatran, incidencia de hemorragia grave: 0.22 % *Warfarina, incidencia de hemorragia grave: 0.44 %.		≥2 puntos *Dabigatran, incidencia de hemorragia grave: 1.4 % *Warfarina, incidencia de hemorragia grave: 2.8 %
Modelo EINSTEIN (219) ETV		1. TRES PRIMERAS SEMANAS -Asiático: 1, no: 0 -Otra raza: 1, no: 0 -Antiplaquetarios o antiinflamatorios no esteroideos basalmente: 1, no: 0 -Peso, kilogramos -1/(peso/100) ²	Calculo del riesgo acumulado de hemorragia grave previsto a día 21 Thromb Haemost 2016; 115(2):424-32, suplemento. Disponible en www/thrombosis.online.com		
		2. DESPUÉS DE TRES SEMANAS: -Rivaroxaban: 1, Enoxaparina/AVK:0 -Edad, años -Hemoglobina -Sexo: masculino:1, femenino: 0 (si Hb =12 mg/dl) -Sexo*hemoglobina (derivado) -Negro: 1, no: 0 -Asiático: 1, no: 0 -Otras razas: 1, no: 0 -Enfermedad cardiovascular si: 1, no: 0	Calculo del riesgo acumulado de hemorragia grave previsto en el día 210 en pacientes sin hemorragia grave el día 21. Thromb Haemost 2016; 115(2):424-32, suplemento. Disponible en www/thrombosis.online.com		

Tabla 6 (continuación). Escalas de predicción de riesgo de hemorragia centradas en ETV

Escala	Seguimiento	Puntuación	Grupo de bajo riesgo	Grupo de riesgo intermedio	Grupo de alto riesgo
Modelo EINSTEIN (219) ETV		3. PERIODO COMPLETO DE ANTICOAGULACIÓN -Rivaroxaban: 1, Enoxaparina/AVK:0 -Cáncer activo: 1, no:0 -Hemoglobina -Sexo masculino: 1; femenino: 0 (si hemoglobina =12) -Sexo*hemoglobina (derivado) -Negros: 1, no: 0 -Asiáticos: 1, no: 0 -Otras razas: 1, no: 0 -Antiplaquetarios o antiinflamatorios no esteroideos basalmente: 1, no: 0 -Edad, años -Peso, kilogramos -1/(peso/100) ² -EP evento inicial: 1, no: 0	Calculo del riesgo acumulado de hemorragia grave previsto en el día 180 Thromb Haemost 2016; 115(2):424-32, suplemento. Disponible en www/thrombosis.online.com		
Modelo HOKUSAI (220)	De 3 a 12 meses	-Mujer: 1 punto -Tratamiento antiplaquetario concomitante: 1 punto -Hb ≤10 g/L: 1 punto -Historia de HTA: 1 punto -Tensión arterial sistólica >160 mmHg: 1 punto	Puntuación – tasa eventos hemorrágicos mayores 0 puntos: 0.38 % Edoxaban; 1.10 % Warfarina 1 punto: 1.01 % Edoxaban; 1.37 % Warfarina 2 puntos: 2.11 % Edoxaban; 2.06 % Warfarina 3 puntos: 4.84 % Edoxaban; 3.33 % Warfarina 4 puntos: 7.14 % Edoxaban; 7.41 % Warfarina 5 puntos: 100 % Edoxaban; 0 % Warfarina Thromb Haemost 2017;117:784-793, suplemento. Disponible en www/thrombosis.online.com		

Tabla 7. Escalas de predicción de riesgo de hemorragia no centradas en ETV

Escala	Seguimiento	Puntuación	Grupo de bajo riesgo	Grupo de riesgo intermedio	Grupo de alto riesgo
OBRI (109) (desarrollada en pacientes que inician warfarina de novo tras el alta hospitalaria).	Mediana de duración del tratamiento en cohorte de derivación: 6 meses Mediana de duración del tratamiento en cohorte de validación: 7 meses	Edad ≥ 65 años, historia de ictus, historia de sangrado gastrointestinal, infarto de miocardio reciente, hematocrito < 30 %, creatinina > 1.5 mg/dL o diabetes mellitus (cada factor 1 punto)	0 Riesgo de hemorragia grave a los 12 meses en la cohorte de derivación: 3 % Riesgo de hemorragia grave a los 12 meses en la cohorte de validación: 3 %	1-2 Riesgo de sangrado mayor a los 12 meses en la cohorte de derivación: 12 % Riesgo de hemorragia grave a los 12 meses en la cohorte de validación: 8 %	3-4 Riesgo de sangrado mayor a los 12 meses en la cohorte de derivación: 48 % Riesgo de hemorragia grave a los 12 meses en la cohorte de validación: 30 %
Shireman <i>et al.</i> (206) (desarrollada en pacientes hospitalizados con fibrilación auricular dados de alta con warfarina)	90 días	-Edad ≥ 70 años: 0.49 puntos -Sexo femenino: 0.32 puntos -Evento hemorrágico anterior: 0.58 puntos. -Evento hemorrágico reciente: 0.62 puntos. -Abuso de fármacos o de alcohol: 0.71 puntos -Diabetes: 0.27 puntos -Anemia: 0.86 puntos -Tratamiento antiplaquetario: 0.32 puntos	≤ 1.07 puntos Riesgo de hemorragia grave a los 90 días: 0.9 %	> 1.07 a < 2.19 puntos Riesgo de hemorragia grave a los 90 días: 2.0 %	≥ 2.19 puntos Riesgo de hemorragia grave a los 90 días: 5.4 %
HEMORR ₂ HA GES (207) (desarrollada en pacientes hospitalizados con fibrilación auricular dados de alta con warfarina).	Máximo 1000 días tras ingreso basal).	-Sangrado previo (rebleeding) :2 puntos -Enfermedad hepática, enfermedad renal, abuso de etanol, malignidad, edad > 75 años (older age), reducción del recuento plaquetario o de la función (aspirina, trombocitopenia o discrasias), hipertensión no controlada, anemia, factores genéticos (polimorfismo en la expresión del gen CYP2C9, riesgo excesivo de caídas, ictus (stroke). 1 punto cada uno de estos factores	0-1 puntos puntos Tasa de hemorragia por 100 pacientes-año: 0 puntos: 1.9 1 punto: 2.5	2-3 puntos Tasa de hemorragia por 100 pacientes-año: 2 puntos: 5.3 3 punto: 8.4	4-5 puntos Tasa de hemorragia por 100 pacientes-año: 4 puntos: 10.4 ≥ 5 puntos: 12.3

Tabla 7 (continuación). Escalas de predicción de riesgo de hemorragia no centradas en ETV

Escala	Seguimiento	Puntuación	Grupo de bajo riesgo	Grupo de riesgo intermedio	Grupo de alto riesgo
HAS-BLED (208) (desarrollada en pacientes con fibrilación auricular)	1 año	-Hipertensión arterial no controlada (tensión sistólica >160 mmHg): 1 punto. -Función renal o hepática anormal (deterioro de la función renal: 1 punto. deterioro de la función hepática: 1 punto) -Ictus previo, (sobre todo lacunar): 1 punto. <u>S</u> troke -Historia previa de sangrado o predisposición (anemia): 1 punto. <u>B</u> leeding -INR lábil (en rango terapéutico < 60 %): 1 punto. -Ancianos (mayor de 65 años): 1 punto. -Uso concomitante de fármacos (antiplaquetarios, AINE): 1 punto. -Uso concomitante de alcohol (≥8 unidades de alcohol por semana): 1 punto. (<u>D</u> rugs)	<3 -Riesgo de hemorragia grave con 0 puntos: 1.13 sangrados por 100 pacientes año. -Riesgo de hemorragia grave con 1 puntos: 1.02 sangrados por 100 pacientes año. -Riesgo de hemorragia grave con 2 puntos: 1.88 sangrados por 100 pacientes año.	No aplicable	≥3 Riesgo de hemorragia grave con 3 puntos: 3.74 eventos por 100 pacientes año.
ATRIA (209) (desarrollada en pacientes con fibrilación auricular).	Duración media de warfarina: 3.5 años.	-Anemia (Hb <13 gr/dL en hombres, <12 g/dL en mujeres): 3 puntos. -Insuficiencia renal severa (filtrado glomerular <30 ml/min o diálisis). -Edad ≥75 años: 2 puntos -Sangrado previo: 1 punto. -Hipertensión: 1 punto.	0-3 puntos Tasa de hemorragia grave: 0.8 % por año	4 puntos Tasa de hemorragia grave: 2.6 % por año	5-10 puntos Tasa de hemorragia grave: 5.8 % por año

Figura 1. Incidencia de recurrencia y hemorragia grave en un hipotético paciente de 60 años. de Jong *et al.* (83)

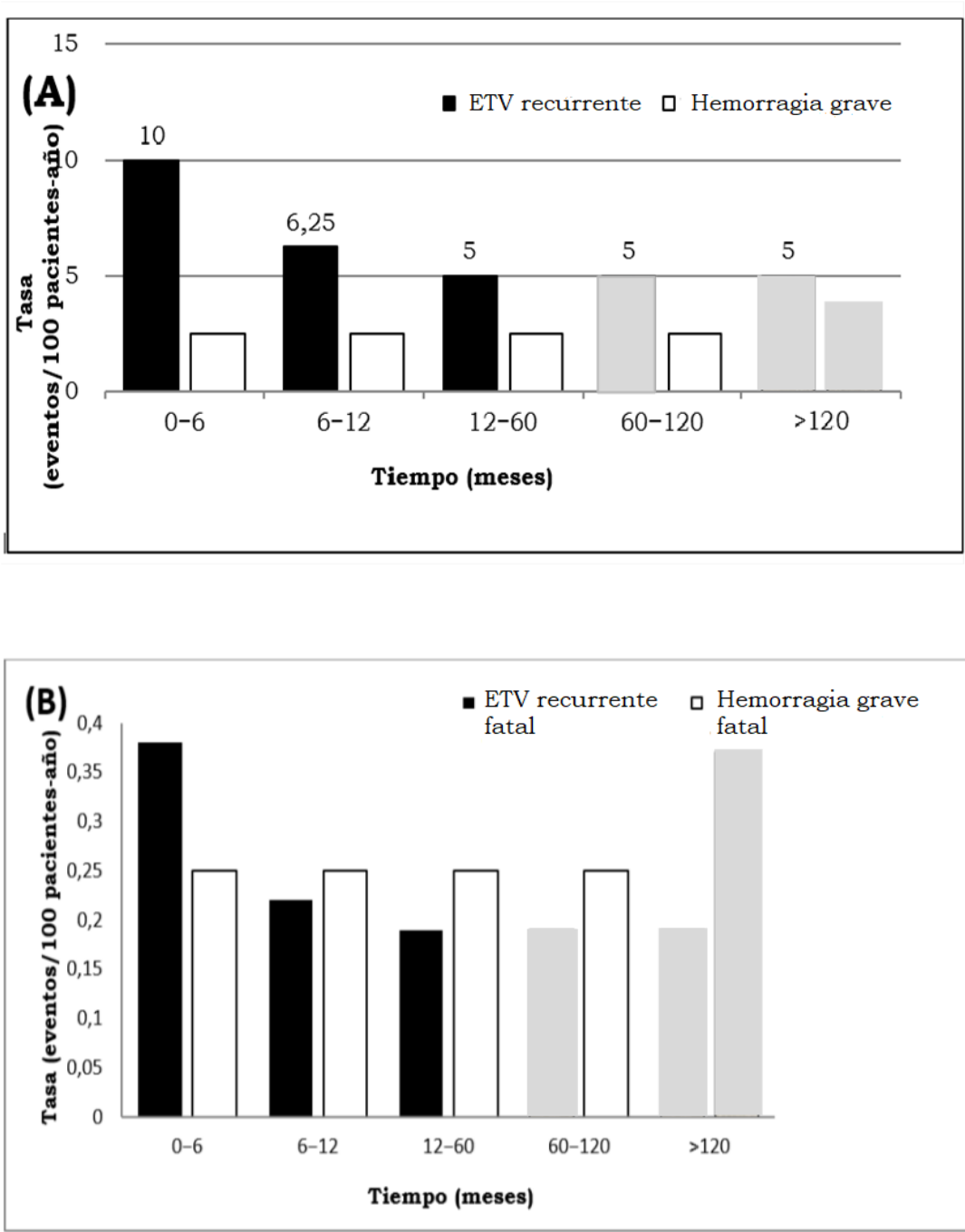


Figura 2. Periodos de la anticoagulación. Kearon *et al.* (59)

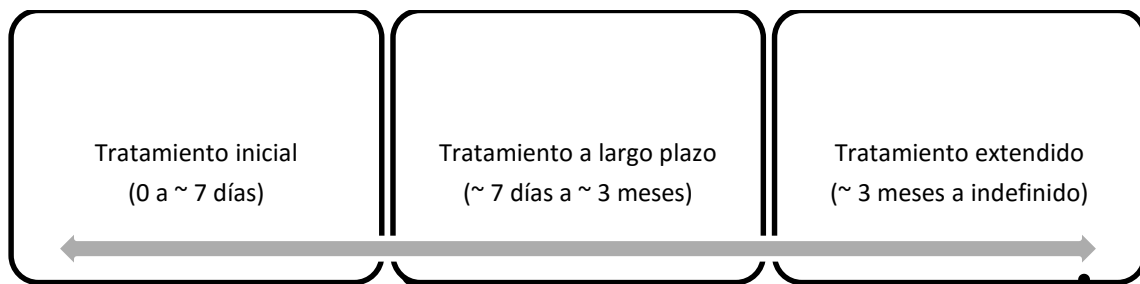
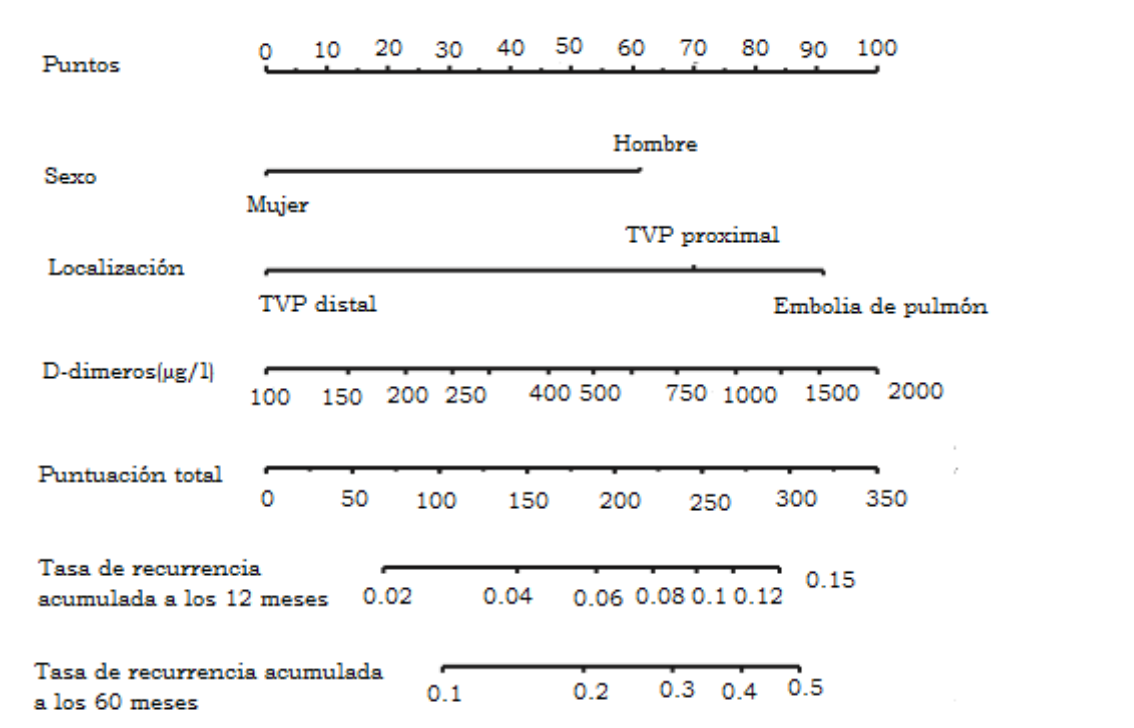


Figura 3. Modelo de predicción de recurrencia de VIENA. Eichinger *et al.* (180)

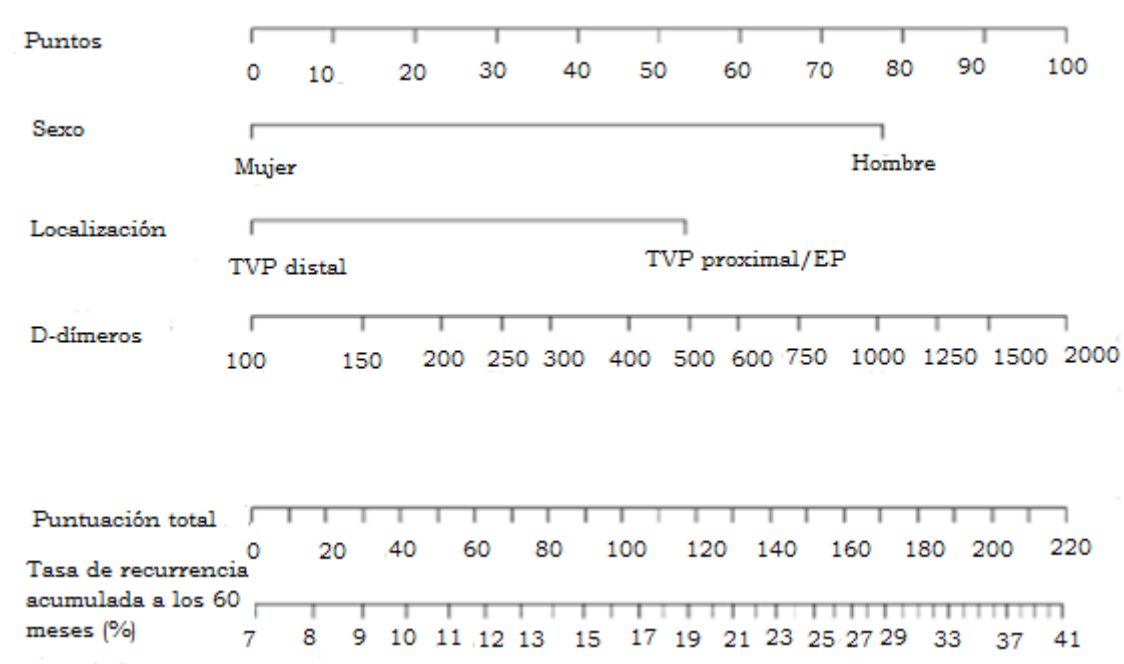


IC 95 % para tasas de recurrencia acumuladas

Tiempo	Tasa de recurrencia	IC 95%
A los 12 meses	2 %	1.1-3.7
	4 %	2.6-6.2
	6 %	4.0-9.0
	8 %	5.7-11.0
	10 %	7.3-14.0
	12 %	8.4-17.0
	15 %	9.7-23.0
A los 60 meses	10 %	5.8-17
	20 %	14-29
	30 %	24-37
	40 %	28-55
	50 %	35-68

Figura 4. Actualización del modelo de predicción de recurrencia de VIENA.
 Eichinger *et al.* (181)

*Nomograma para calcular la tasa de recurrencia acumulada a los 60 meses desde 3 semanas después de finalizar la anticoagulación



*Nomograma para calcular la tasa de recurrencia acumulada a los 60 meses desde 3 meses después de finalizar la anticoagulación

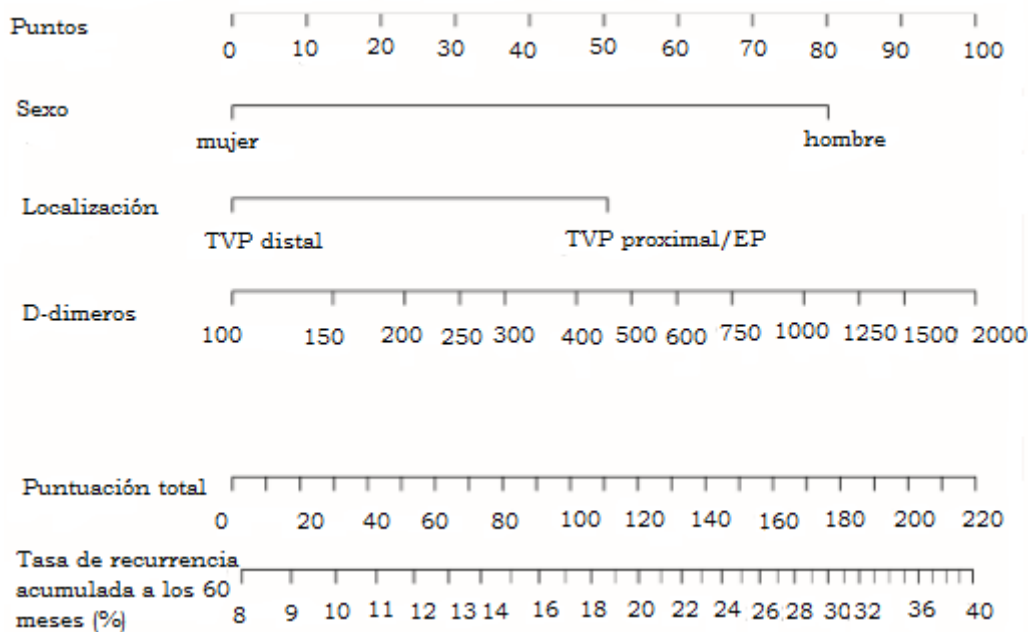
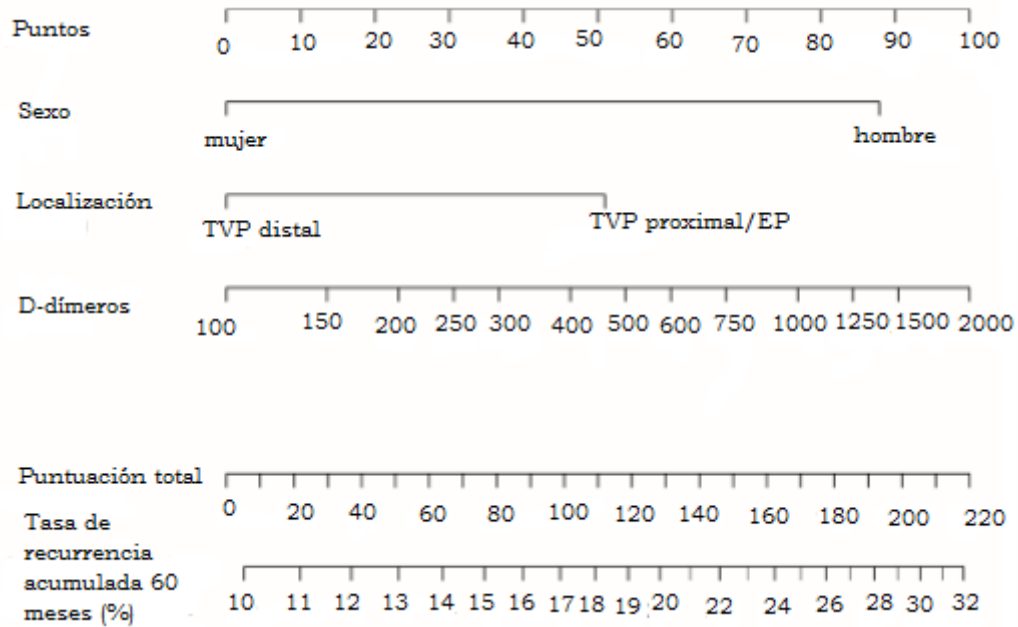


Figura 4. Actualización del modelo de predicción de VIENA (continuación).
 Einchinger *et al.* (181)

*Nomograma para calcular la tasa de recurrencia acumulada a los 60 meses desde los 9 meses después de finalizar la anticoagulación



*Nomograma para calcular la tasa de recurrencia acumulada a los 60 meses desde los 15 meses después de finalizar la anticoagulación

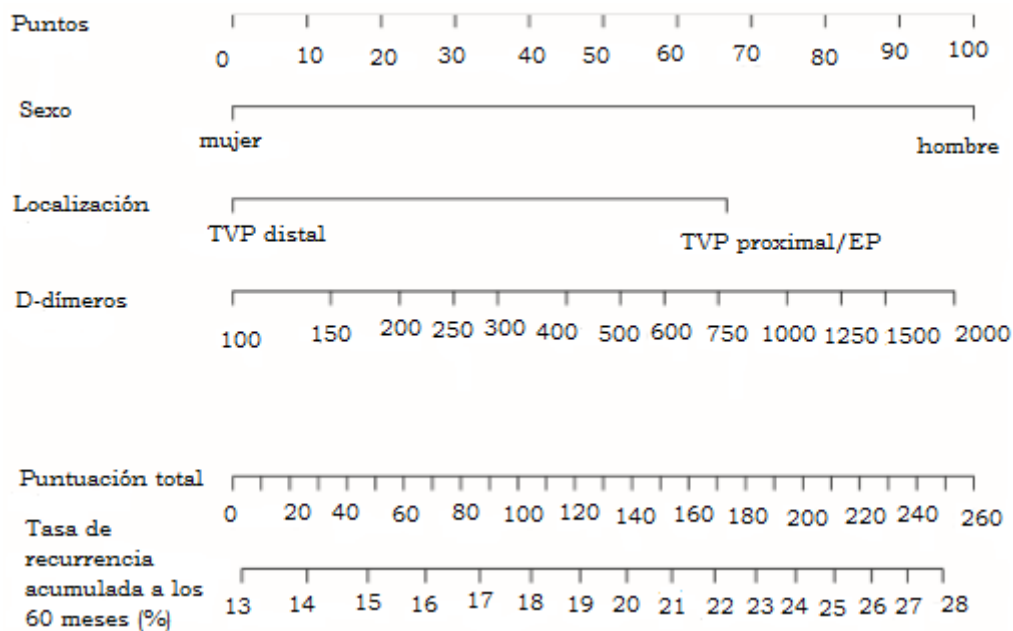
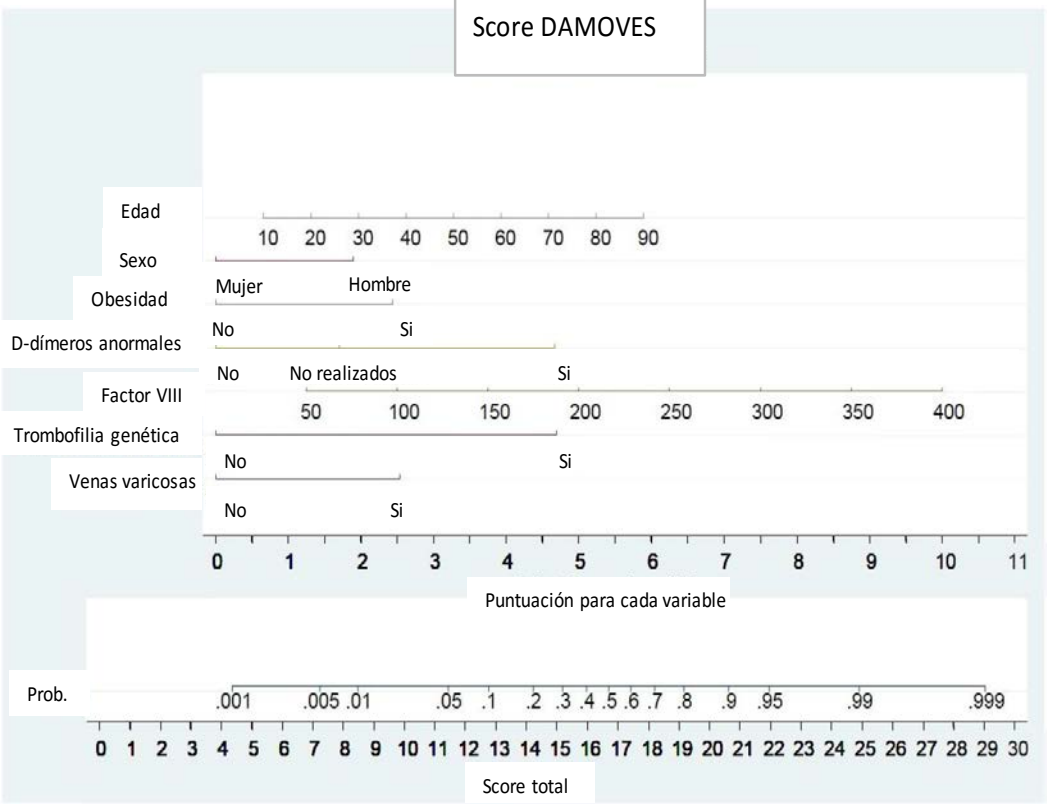


Figura 5. Predicción de riesgo de recurrencia, nomograma de DAMOVES.
Franco Moreno et al. (189)



Se dibuja una línea vertical desde cada variable hasta la puntuación recogida en el eje de axis. Estas puntuaciones se suman obteniendo un valor total que permite calcular la probabilidad individual de recurrencia.

Anexo 1. Variables recogidas en el registro RIETE

Datos basales de los pacientes	<ul style="list-style-type: none"> -edad -sexo -peso -talla -perímetro de la cintura -frecuencia cardíaca -tensión arterial sistólica -frecuencia respiratoria -procedencia del paciente: ingresado/ambulatorio. -enfermedades no arteriales. -tratamientos concomitantes: <ul style="list-style-type: none"> +corticoides +antiinflamatorios no esteroideos +antiagregantes +psicofármacos +eritropoyetina +otros tratamientos. -si el evento requirió ingreso hospitalario o no y número de días. -presencia de hemorragia grave en el último mes. -presencia de enfermedad arterial: <ul style="list-style-type: none"> +antecedentes de infarto de miocardio o angina +isquemia cerebral +arteriopatía periférica sintomática +fumador activo +diabetes +hipertensión arterial +tratamiento con estatinas +otras
Enfermedades concomitantes conocidas en el momento del diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> -insuficiencia cardíaca -fibrilación auricular -enfermedad pulmonar crónica -cirrosis hepática, esteatosis hepática, hepatopatía crónica, enolismo importante -lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, enfermedad de Bechet, arteritis de la temporal, otras vasculitis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, polimialgia reumática, fibromialgia -demencia, depresión, trastorno bipolar, epilepsia, esquizofrenia, otras psicosis, enfermedad de Parkinson, retraso mental -trombocitopenia crónica -colitis ulcerosa, enfermedad de Chron -ulcus duodenal, erosiones gástricas, esofagitis, hernia de hiato -angiodisplasia -enfermedad de Rendu-Osler -varices esofágicas -hemoglobinopatías -agenesia de vena cava -enfermedad tiroidea -sarcoidosis -infección por el virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) -otras enfermedades no arteriales

Anexo 1 (continuación). Variables recogidas en el registro RIETE

Diagnóstico	<p>-Síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> +tipo de síntomas (TVS, TVP, EP, TVP/EP, asintomático) +descripción (dolor en la extremidad, tos, tumefacción, hemoptisis, disnea, síncope, dolor torácico, fiebre, dolor abdominal, déficit neurológico focal, temperatura menor de 36, estado mental alterado) <p>-Características de la EP:</p> <ul style="list-style-type: none"> +gammagrafía de ventilación/perfusión (normal, baja, mediana, alta probabilidad) +TAC (cociente por AngioTc y regurgitación de contraste en la vena cava inferior) +arteriografía (normal, alta probabilidad); +ecocardiograma (presión arterial pulmonar, visualización de trombo endocavitario; dilatación de aurícula derecha, diámetro de aurícula derecha, hipocinesia ventricular derecha, diámetro diastólico del ventrículo derecho, hipertrofia de ventrículo derecho, cociente entre diámetro diastólico ventrículo derecho e izquierdo, diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda, área de aurícula derecha, presión de aurícula derecha, derrame pericárdico, índice de excentricidad del ventrículo izquierdo diástole, tamaño de la cava inferior, colapsabilidad >50 % de cava inferior, velocidad pico del jet tricuspídeo, TAPSE) +gasometría arterial (presión de oxígeno, presión de dióxido de carbono, saturación de oxígeno, si es basal o con oxigenoterapia) +electrocardiograma (frecuencia cardiaca, ritmo, bloqueo de rama derecha, S1Q3T3, T negativa en precordiales) +radiografía de tórax (normal, atelectasia, infarto pulmonar, cardiomegalia, aumento de densidad, derrame pleural, índice de redistribución vascular); <p>-Características de la TVP:</p> <ul style="list-style-type: none"> +ecografía del miembro +venografía +pletismografía +resonancia magnética o TAC +lado de la trombosis, bilateralidad y localización (extremidades superiores, extremidades inferiores por encima del hueco poplíteo o no, vena poplíteas, mesentérica, esplénica, senos venosos cerebrales, venas de la retina, vena renal, otras venas). <p>-Características de la TVS:</p> <ul style="list-style-type: none"> +localización +diagnóstico por ecografía +tipo de vena (safena interna, safena externa u otras), la distancia del trombo desde el cayado de la safena, la extensión de la trombosis, si existen o no múltiples venas afectas, si la TVS es bilateral o no, si es sobre vena varicosa, si es una TVS aislada o si existe trombosis migratoria.
-------------	---

Anexo 1 (continuación). Variables recogidas en el registro RIETE

Factores de riesgo para ETV	<ul style="list-style-type: none"> -cáncer: <ul style="list-style-type: none"> +localización +fecha de diagnóstico +tratamiento oncológico en el momento del diagnóstico -cirugía en los dos últimos meses: <ul style="list-style-type: none"> +tipo de cirugía, laparoscópica o no +fecha de la intervención +si recibió profilaxis -inmovilización durante cuatro días o más por algún motivo no quirúrgico en los dos últimos meses: <ul style="list-style-type: none"> +motivo +duración de la inmovilización +lugar donde se realizó la misma, si fue en un centro de larga estancia, en el Hospital o en domicilio +si recibió profilaxis o no +motivos de la inmovilización (demencia-depresión, la infección aguda, el déficit motor permanente, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, el ictus agudo, la neoplasia y el trauma sin intervención especificando el tipo de trauma y otros motivos) -embarazo <ul style="list-style-type: none"> +trimestre +tromboprofilaxis o no -parto en los dos últimos meses -tratamiento hormonal: <ul style="list-style-type: none"> +estrógenos +progestágenos +moduladores de receptores de estrógenos...) en los últimos dos meses (fecha de inicio del tratamiento, fármaco, vía de administración, suspensión al detectar la ETV) -viaje de duración superior a seis horas en últimas tres semanas <ul style="list-style-type: none"> +tipo de transporte +pasajero o conductor -varices en extremidades inferiores -antecedente de TVP o EP: <ul style="list-style-type: none"> +número de episodios +tiempo desde el último evento + motivo del episodio anterior -antecedente de TVS.
-----------------------------	--

Anexo 1 (continuación). Variables recogidas en el registro RIETE

Datos de laboratorio del evento tromboembólico (al diagnóstico)	<ul style="list-style-type: none"> -hemoglobina -leucocitos -plaquetas -fibrinógeno -tiempo de protrombina -d-dímero (técnica empleada, unidad de medida y valor) -creatinina -GOT -GPT -GGT -fosfatasa alcalina -troponina -BNP -proBNP -colesterol total y fracciones -triglicéridos -homocisteína -portador de alguna trombofilia: <ul style="list-style-type: none"> +déficit de proteína C +déficit de proteína S +déficit de antitrombina +presencia de factor V Leiden +resistencia a la proteína C activada +síndrome antifosfolípido +hiperhomocisteinemia +mutación del gen de la protrombina G2A0210A +JAK2 +otras alteraciones (elevación de factor VIII, anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico, déficit de factor XII y elevación de factor IX y XI, entre otras)
Datos analíticos en el seguimiento	<ul style="list-style-type: none"> -d-dímero tras la suspensión del tratamiento anticoagulante (hasta tres determinaciones) -creatinina (hasta tres determinaciones) -pruebas hepáticas (hasta en tres ocasiones) -diagnóstico posterior de trombofilia
Tratamiento recibido	<ul style="list-style-type: none"> -tratamiento agudo <ul style="list-style-type: none"> +principio activo (fármaco, dosis, fraccionada cada 12 horas o no) +reposo los tres primeros días +tromboembolectomía pulmonar +cirugía venosa, descompresión quirúrgica en caso de TVP de extremidad superior +trombolisis mecánica +sin tratamiento -tratamiento crónico: <ul style="list-style-type: none"> +principio activo (fármaco, dosis, fraccionada cada 12 horas o no) +sin tratamiento +utilización de vendas o medias elásticas +cirugía venosa -tratamiento tras complicaciones -colocación de filtro en cava en cualquier periodo <ul style="list-style-type: none"> +fecha de colocación y retirada +complicación debida al filtro -controles de INR -tratamiento antiagregante

Anexo 1 (continuación). Variables recogidas en el registro RIETE

Seguimiento del evento tromboembólico	<ul style="list-style-type: none"> -anticoagulación más allá de los tres meses desde el diagnóstico y motivo: <ul style="list-style-type: none"> +ETV de repetición +persistencia de trombosis +hipertensión arterial pulmonar +trombofilia +fibrilación auricular +neoplasia activa +decisión del paciente +otros -si precisó ingreso con relación a algún evento adverso durante el seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> +defunción +recidiva +hemorragia +fracturas óseas +reacción adversa +isquemia arterial -defunción <ul style="list-style-type: none"> +fecha +motivo +si se realizó autopsia -recidiva tromboembólica: <ul style="list-style-type: none"> +tipo de recidiva +localización +en caso de TVP si es ipsi o contralateral +método de confirmación +si estuvo en relación con inmovilización más de tres días +si estuvo en relación con una intervención quirúrgica -hemorragia: <ul style="list-style-type: none"> +localización +gravedad de la hemorragia +mayor o menor +si ha precisado transfusión sanguínea, complejo protrombínico, transfusión de plaquetas, factor VII recombinante, concentrado de factores, vitamina K, plasma fresco, sulfato de protamina +creatinina en el momento de la hemorragia +TTPA e INR en el momento de la hemorragia +tratamiento con AINE o antiagregantes +si se resuelve sin secuelas +si es letal o no) -aparición de trombocitopenia: <ul style="list-style-type: none"> +cifra +manifestaciones clínicas +si comportó la suspensión de la anticoagulación +si se reinició el tratamiento al resolver la trombocitopenia) -fracturas: <ul style="list-style-type: none"> +localización +si fue espontánea o traumática +si se cambió el tratamiento anticoagulante -presencia de reacciones adversas y si motivaron la suspensión del tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> +prurito +urticaria +asma +rinitis +reacción anafilactoide +reacción vasoespásmica +reacción en el lugar de aplicación +alteraciones gastrointestinales +alteraciones cutáneas +hepatitis aguda +insuficiencia renal aguda y otras -aparición de isquemia arterial: <ul style="list-style-type: none"> +infarto de miocardio +angina inestable +isquemia cerebral +isquemia aguda de miembros inferiores con amputación -datos en relación con la ETV en el embarazo: <ul style="list-style-type: none"> +anomalías en el parto o en el recién nacido +nuevo embarazo posterior a la trombosis y si se realizó profilaxis
---------------------------------------	---

Anexo 1 (continuación). Variables recogidas en el registro RIETE

Secuelas de la ETV	<ul style="list-style-type: none"> -ecocardiograma durante el seguimiento (6,12,24,36 meses) <ul style="list-style-type: none"> +presión arteria pulmonar +visualización de trombo endocavitario +dilatación de aurícula derecha +diámetro de aurícula derecha +hipocinesia ventricular derecha +diámetro diastólico del ventrículo derecho +hipertrofia del ventrículo derecho +cociente entre diámetro diastólico ventrículos derecho e Izquierdo +diámetro anteroposterior aurícula izquierda +área de aurícula derecha +presión de la aurícula derecha estimada +derrame pericárdico +índice de excentricidad del ventrículo izquierdo +tamaño de la cava inferior +colapsabilidad (>50 %) de la cava inferior +velocidad pico del jet tricuspídeo +TAPSE (desplazamiento sistólico del anillo tricúspide) -persistencia de material trombótico o normalización en TAC de control (a los 3,6,12 y 24 meses) -ecografía durante el seguimiento para valorar la trombosis residual y valoración de síndrome posttrombótico a los 12, 24 y 36 meses (úlceras venosas abiertas o cicatrizadas o puntuación ≥5): <ul style="list-style-type: none"> +dolor (1 punto) +calambres (1 punto) +pesadez (1 punto) +prurito (1 punto) +parestias (1 punto) +edema (1 punto) +induración cutánea (1 punto) +hiperpigmentación (1 punto) +circulación venosa colateral (1 punto) +eritema (1 punto) +dolor en la pantorrilla a la presión (1 punto)
Hipertensión pulmonar tromboembólica (HPTEC) crónica	<ul style="list-style-type: none"> -datos HPTEC: <ul style="list-style-type: none"> +sospecha +confirmación -pruebas: <ul style="list-style-type: none"> +estudio hemodinámico +clase funcional NYHA +gammagrafía ventilación/perfusión de seguimiento +prueba de la marcha de 6 minutos +prueba de esfuerzo cardiopulmonar incremental en cicloergómetro -tratamiento farmacológico: <ul style="list-style-type: none"> +tromboembolotomía pulmonar +tromboendarterectomía +angioplastia con balón +trasplante

